



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**  
Πιστοποιημένο Ευρωπαϊκό Κέντρο Εκπαίδευσης στη Μαιευτική και Γυναικολογία  
από το Ευρωπαϊκό Κολέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας (EBCOG)

**ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**  
Διευθυντής : ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ, Καθηγητής

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ**  
Διευθυντής: Καθηγητής ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΒΑΜΒΑΚΟΠΟΥΛΟΣ

---

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ»**

Διευθυντής ΠΜΣ : ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ, Καθηγητής

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΑΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ ΣΕ ΕΜΒΡΥΑ, ΝΕΟΓΝΑ ΚΑΙ  
ΠΑΙΔΙΑ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΤΗΣ ΛΑΡΙΣΑΣ ΤΗΝ  
ΠΕΝΤΑΕΤΙΑ 2012-2017**

**ΕΥΘΥΜΙΟΥ ΧΡΥΣΑΝΘΗ  
ΜΑΙΑ**

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ

Οκτώβριος 2017

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

1<sup>ος</sup> Εξεταστής **Αλέξανδρος Δαπόντε**

(Επιβλέπων) Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας τμήματος Ιατρικής  
του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

2<sup>ος</sup> Εξεταστής **Αγγελική Γεροβασίλη**

Διδάκτωρ Γενετικής

3<sup>ος</sup> Εξεταστής **Ιωάννα Γριβέα**

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια τμήματος Ιατρικής του  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας



*Η πτυχιακή είναι αφιερωμένη στην οικογένειά μου,  
στον σύζυγό μου Γιάννη και στα παιδιά μου Ηλία  
και Βαγγέλη και τους ευχαριστώ για την υπομονή  
και τη συμπαράσταση τους.*

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα εργασία αποτελεί την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας του μεταπτυχιακού προγράμματος “ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ” του τμήματος Ιατρικής του πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Με την ευκαιρία της ολοκλήρωσης αυτής της προσπάθειας, αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω κάποιους ανθρώπους που ήταν δίπλα μου στο ξεκίνημα αλλά και καθ' όλη τη διάρκεια αυτού του εγχειρήματος. Πρώτα απ' όλους

τον επιβλέποντα καθηγητή της διπλωματικής μου εργασίας, καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας του τμήματος Ιατρικής του πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Δαπόντε για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση και τις ιδιαίτερα χρήσιμες κατευθύνσεις του καθ' όλη την διάρκεια της συνεργασίας μας. Την Διδάκτορα Γενετικής κ. Γεροβασίλη για την σημαντική της βοήθεια τόσο κατά την επιλογή του θέματος της διπλωματικής μου όσο και για τη συνεχή υποστήριξη, την καθοδήγηση και το αμείωτο ενδιαφέρον της κατά τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής. Την κ. Γριβέα Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Θεσσαλίας καθώς και την κ. Γαϊτανά Νεογνολόγο - Παιδίατρο Διευθύντρια της Νεογνολογικής κλινικής του πανεπιστημιακού νοσοκομείου που έδωσαν την συγκατάθεσή τους για τη χρήση των αρχείων των αντίστοιχων κλινικών και κατέστη δυνατή η πραγματοποίηση του ερευνητικού έργου της παρούσας εργασίας. Ιδιαίτερη μνεία οφείλω να κάνω στην κ. Τσέζου Καθηγήτρια Ιατρικής Γενετικής του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας που συναίνεσε στη διάθεση του αρχείου αποτελεσμάτων κυτταρογενετικού ελέγχου του εργαστηρίου της το οποίο αποτέλεσε τη βάση της όλης έρευνας. Η κ. Μιχούλα της Παιδιατρικής και η κ. Καφέ της Νεογνολογικής Κλινικής συνέβαλαν στην εργασία διαθέτοντας τον πολύτιμο χρόνο τους στην επίλυση τυχόν αποριών και ερωτημάτων. Ιδιαίτερες ευχαριστίες στην Κλινική Εμβρυολόγο και Διδάκτορα της Ιατρικής Σχολής του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου, φίλη κ. Ντάλα που στάθηκε στο πλευρό μου καθ' όλη τη διάρκεια της προσπάθειάς μου κατά την εκπόνηση αυτού του μεταπτυχιακού. Θερμές ευχαριστίες στη φίλη και συνάδελφο κ. Τσέλα που συνέβαλε στην συγγραφή αυτής της εργασίας καθώς επίσης και στην προϊσταμένη κ. Γερονικολάου που χωρίς την κατανόηση και τη συνεργασία της δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί η παρακολούθηση αυτού του μεταπτυχιακού.

**ΧΡΥΣΑΝΘΗ ΕΥΘΥΜΙΟΥ**

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

Όνοματεπώνυμο: Ευθυμίου Χρυσάνθη

Ειδικότητα: Μαία

### Σπουδές:

Αποφοίτηση από το τμήμα Μαιευτικής του ΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ με βαθμό πτυχίου: «ΛΕΙΑΝ ΚΑΛΩΣ – 7».

### Επαγγελματική εμπειρία:

- Εξειδίκευση σε θέματα Ψυχοπροφυλακτικής στο τμήμα Προγεννητικού ελέγχου-Οικογενειακού προγραμματισμού και ψυχοπροφυλακτικής του Νοσοκομείου: «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ».
- Απασχόληση σαν εκπαιδεύτρια για σύντομο χρονικό διάστημα στο 2<sup>ο</sup> ΙΕΚ Λάρισας – τμήμα Νοσηλευτικής – Τραυματιολογίας.
- Απασχόληση επί δεκαετίας ως υπεύθυνος μαία στην ιδιωτική Μαιεύτική – Γυναικολογική κλινική Λάρισας ΑΕ (όμιλος EUROMEDICA).
- 
- Επί τετραετίας υπεύθυνος μαία στη ΜΥΑ του ομίλου ΙΑΣΩ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ.
- Την τελευταία τετραετία απασχόληση ως μαία στο Γενικό Νοσοκομείο Άρτας και στο Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας.

### Επιμόρφωση

Γνώση Η/Υ

Συμμετοχή παρακολούθησης σε συνέδρια – σεμινάρια – συμπόσια σχετικά με το αντικείμενο της Μαιευτικής – Γυναικολογίας.

Παρουσίαση εργασίας «Λεπτίνη και θηλασμός» στα πλαίσια του 2<sup>ου</sup> Πανελληνίου συνεδρίου της Ελληνικής Ψυχοπροφυλακτικής Εταιρείας.

**«Καταγραφή χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε έμβρυα, νεογνά και παιδιά  
του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας την πενταετία 2012-2017»**

**ΕΥΘΥΜΙΟΥ ΧΡΥΣΑΝΘΗ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2017

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

*ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ*

*ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ*

*ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ*

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Επιβλέπων: Αλέξανδρος Δαπόντε**

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας τμήματος ιατρικής του  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**Σύμβουλος : Αγγελική Γεροβασίλη**

Διδάκτωρ Γενετικής

**Μέλος : Ιωάννα Γριβέα**

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια παιδιατρικής του Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία αποτελεί μία έρευνα και αναφέρεται στις χρωμοσωμικές ανωμαλίες και στην καταγραφή εμβρύων, νεογνών και παιδιών που γεννήθηκαν στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Λάρισας από τις 02/01/2012 έως 28/03/2017 για τα νεογνά και για τα παιδιά κατά την περίοδο 02/01/2012 έως 02/05/2017. Η καταγραφή των εμβρύων που γεννήθηκαν με χρωμοσωμικές ανωμαλίες δεν ολοκληρώθηκε καθώς υπήρχαν περιορισμένες και ελλιπείς πληροφορίες όσο αφορά τον καρυότυπό τους.

Στο πρώτο κεφάλαιο αναλύουμε τις βασικές έννοιες της γενετικής, όπως γενετικό υλικό, γονίδια, χρωμοσώματα καθώς και τις αιτίες που προκαλούν μεταλλάξεις στο DNA μας. Στα επόμενα κεφάλαια παρουσιάζουμε τα συχνότερα σύνδρομα καθώς και τα χαρακτηριστικά που τους αποδίδουν, όπως το σύνδρομο Down, Klinefelter, Edwards, Patau, Turner, Τρισωμία XXX.

Στην συνέχεια παρουσιάζουμε τις μεθόδους επεμβατικές και μη προγεννητικού ελέγχου που συντελούν στην πρόληψη και διάγνωση των παραπάνω γενετικών ανωμαλιών.

Ανακεφαλαιώνοντας στο τέταρτο κεφάλαιο γίνεται η παρουσίαση της έρευνας με βάση το επίσημο αρχείο καρυοτύπων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας όπου λαμβάνουν συμμετοχή έμβρυα, νεογνά και παιδιά που καταγράφηκαν ότι γεννήθηκαν με κάποια συγκεκριμένη χρωμοσωμική ανωμαλία την πενταετία 2012 έως 2017.



## SUMMARY

This post-graduate work is a survey of chromosomal abnormalities and the recording of embryos, infants and children born at the University Hospital of Larissa from 02/01/2012 to 28/03/2017 for infants and children during the period 02/01/2012 to 02/05/2017. The registration of embryos born with chromosomal abnormalities was not completed as there was limited and incomplete information regarding their karyotype.

In the first chapter we analyze the basic concepts of genetics, such as genetic material, genes, chromosomes as well as the causes that cause mutations in our dna. In the following chapters, we present the most common syndromes and their attributes, such as Down syndrome, Klinefelter, Edwards, Patau, Turner, Trisomy XXX.

We then present the methods of invasive and non-prenatal testing that contribute to the prevention and diagnosis of the above genetic abnormalities.

Summarizing the fourth chapter is the presentation of the research based on the official record of karyotypes of the University Hospital of Larissa where the participation of newborns and children recorded that they were born with some specific chromosomal anomaly in the period from 5 years 2012 to 2017.

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

<b>ΓΕΝΙΚΑ.....</b>	<b>σελ:11</b>
<b>ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....</b>	<b>σελ:13</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup> ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ</b>	
<b>1.1 DNA.....</b>	<b>σελ:15</b>
<b>1.2 ΓΟΝΙΔΙΑ.....</b>	<b>σελ:16</b>
<b>1.3 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ.....</b>	<b>σελ:17</b>
<b>1.4 ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΚΑΙ ΑΙΤΙΕΣ ΤΟΥΣ.....</b>	<b>σελ:25</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup> ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ</b>	
<b>2.1 ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ .....</b>	<b>σελ:27</b>
<b>2.2 ΤΡΟΠΟΙ ΜΕ ΤΟΥΣ ΟΠΟΙΟΥΣ ΣΥΜΒΑΙΝΕΙ Η ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΚΑΙ Η ΑΠΩΛΕΙΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΟΥ ΥΛΙΚΟΥ.....</b>	<b>σελ:29</b>
<b>2.3 ΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΤΑΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΜΩΣΑΪΚΙΣΜΟΥ.....</b>	<b>σελ:31</b>
<b>2.4 ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΕΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΩΝ ΑΥΤΟΣΩΜΑΤΩΝ....</b>	<b>σελ:35</b>
<b>2.5 ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΩΝ ΦΥΛΕΤΙΚΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ.....</b>	<b>σελ:42</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup> ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ</b>	
<b>3.1 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ.....</b>	<b>σελ:49</b>
<b>3.2 ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ.....</b>	<b>σελ:51</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup> ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ ΕΡΕΥΝΑΣ -ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ</b>	
<b>4.1 ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ.....</b>	<b>σελ:59</b>
<b>4.2 ΜΕΘΟΔΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ.....</b>	<b>σελ:59</b>
<b>4.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>σελ:60</b>
<b>4.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>σελ:77</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>σελ:79</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ .....</b>	<b>σελ. 94</b>

## ΓΕΝΙΚΑ

Με την βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης και την ανάπτυξη του επιπέδου της ιατρικής περίθαλψης τα νοσήματα στέρησης και οι λοιμώξεις περιορίστηκαν σημαντικά στις προηγμένες χώρες. Η εκτενής εφαρμογή της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, η ανάπτυξη της εμβρυϊκής ιατρικής φροντίδας και η βελτίωση της περιγεννητικής φροντίδας πρόωρων και ευάλωτων νεογνών αύξησε την επιβίωση των νεογνών με συγγενείς ανωμαλίες και γενετικά κληρονομούμενα νοσήματα. Τα γενετικά νοσήματα σαν ομάδα νοσημάτων έχουν σημαντικό μερίδιο (οικονομικό και επιστημονικό) στην δημόσια υγεία. Πρόκειται για νοσήματα που χαρακτηρίζονται από χρονιότητα, σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις και επιπλοκές, από συνοδές αναπηρίες και από ένδεια θεραπευτικών μέσων, με υψηλό κόστος φροντίδας. Στα γενετικά νοσήματα περιλαμβάνονται τα σύνδρομα τα οφειλόμενα σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες, τα μονογονιδιακά και τα μιτοχονδριακά νοσήματα. Ακόμη συγκαταλέγονται νοσήματα πολυπαραγοντικά με γενετική προδιάθεση και οι δυσπλασίες των σωματικών κυττάρων. Σήμερα υπάρχουν καταχωρημένα πέραν των 4500 μονογονιδιακών νοσημάτων με συχνότητα σε γεννήσεις 1% και πέραν των 2000 γενετικών συνδρόμων σε ηλεκτρονικές βιβλιοθήκες δυσμορφολογίας όπως το London Dysmorphology Database. Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες αριθμούν πάνω από 100 με συχνότητα σε γεννήσεις 0.5%. Στην ηλεκτρονική βιβλιοθήκη OMIM (OnlineMendelianInheritanceinMan) υπάρχουν καταχωρημένα περίπου 30,000 λειτουργικά γονίδια. (Κανναβάκης Ε, 2005).

Το υψηλό επίπεδο της παρεχόμενης ιατρικής φροντίδας αύξησε το ποσοστό επιβίωσης ασθενών με γενετικά και χρόνια νοσήματα στις προηγμένες και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Αν και τα διάφορα γενετικά νοσήματα ή σύνδρομα μεμονωμένα είναι σπάνια, εντούτοις στο σύνολο τους είναι υπεύθυνα σε ένα σημαντικό ποσοστό για την νοσηρότητα και την πρόκληση αναπηριών. Η έκταση των επιπτώσεων των γενετικά προκαθορισμένων νοσημάτων γίνεται ακόμα πιο μεγάλη αν υπολογίσουμε σε αυτά, τα κοινά χρόνια νοσήματα και τα νοσήματα φθοράς που οφείλονται στην αλληλεπίδραση

της γενετικής καταβολής με τις περιβαλλοντικές συνθήκες και τον τρόπο ζωής. Παραδείγματα τέτοιων πολυπαραγοντικών νοσημάτων αποτελούν τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, ο καρκίνος και οι ψυχικές διαταραχές. Τα γνωστά πολυπαραγοντικά νοσήματα είναι περισσότερα από 100 με 5-10% συχνότητα σε γεννήσεις. Υπολογίζεται πως 2-4% των νεογεννήτων έχουν μια εμφανή συγγενή ανωμαλία κατά την γέννηση και 0.5% έχουν νοσήματα του μεταβολισμού ή των χρωμοσωμάτων όχι εμφανή. Οι γενετικές διαταραχές ευθύνονται για το 50% της περιγεννητικής θνησιμότητας, το 15% της βρεφικής θνησιμότητας και μειώνουν το προσδόκιμο επιβίωσης 4 φορές περισσότερο από όλες τις κακοήθειες μαζί. Ας σημειωθεί ότι 50% των αποβολών του πρώτου τριμήνου οφείλονται σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Σε προηγμένες χώρες υπολογίζεται πως το 25-39% των εισαγωγών στα παιδιατρικά νοσοκομεία, αφορά παιδιά με γενετικά νοσήματα ή με γενετικά προκαθορισμένες νόσους. Τέλος 11% όλων των θανάτων στην παιδική ηλικία σχετίζονται με μια υποκείμενη γενετική κατάσταση. (Gelehrter et al). Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι ιδιαίτερα συχνές στις αυτόματες αποβολές. Υπολογίζεται ότι το 10%-15% των κυήσεων καταλήγουν σε αυτόματες αποβολές και το 50% αυτών συνδυάζονται με χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Επίσης, περίπου το 99% των χρωμοσωμικά ανώμαλων κυήσεων έχουν ως αποτέλεσμα την αυτόματη αποβολή τους και στις περισσότερες περιπτώσεις αυτό συμβαίνει πριν τη 10η εβδομάδα κύησης (Stephenson et al., 2002). Το αποτέλεσμα αυτής της πρώιμης φυσικής επιλογής και της αυτόματης αποβολής είναι η μείωση του ποσοστού των χρωμοσωμικών ανωμαλιών με την εξέλιξη της εγκυμοσύνης, έτσι ώστε η συχνότητά τους στα θνησιγενή έμβρυα να είναι περίπου 6%, ενώ στα ζώντα νεογνά να ανέρχεται στο 0.6%. Οι συχνότερες χρωμοσωμικές ανωμαλίες που παρατηρούνται στις αυτόματες αποβολές είναι αριθμητικές τρισωμίες αυτοσωματικών χρωμοσωμάτων, μονοσωμίες X και πολυπλοειδείς. Μεταξύ των τρισωμιών, οι συχνότερες αφορούν τα χρωμοσώματα 13, 14, 15, 16, 21 και 22 (Rubioetal., 2003, Rubioetal., 2005)

Οι ανωμαλίες των αυτοσωματικών χρωμοσωμάτων προκαλούν συνήθως πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες και νοητική υστέρηση, γεγονός που δικαιολογεί τον έγκαιρο κυτταρογενετικό έλεγχο των παιδιών που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία αλλά και την προγενετική διάγνωση κατά την εμβρυϊκή περίοδο. Αντίθετα, οι ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων του φύλου και κυρίως οι αριθμητικές παρουσιάζουν ηπιότερο φαινότυπο (Kingston HM., 2002, Staebleretal., 2005 ).

## ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η συχνότητα των χρωμοσωματικών ανωμαλιών υπολογίζεται σε 6 στις 1000 γεννήσεις και αυξάνεται σημαντικά όταν μελετάται το σύνολο των συλλήψεων.

Πιστεύοντας ότι η ενημέρωση αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για την πρόγνωση, την προσέγγιση, την αντιμετώπιση και την αποκατάσταση, η μελέτη έχει ως στόχο την όσο το δυνατόν καλύτερη και πληρέστερη πληροφόρηση σχετικά με τις ενδείξεις, τα γνωρίσματα και τις ιδιαιτερότητες των συνδρόμων. Επιπρόσθετος σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας είναι η καταγραφή περιστατικών που είτε γεννήθηκαν είτε στην μετέπειτα ζωή τους ανακάλυψαν ότι είχαν κάποιο σύνδρομο.

Αρχικά εξετάστηκε δείγμα 13 εμβρύων προερχόμενο από παλίνδρομες κυήσεις και από αποβολές, από τα οποία μόνο τα 3 καλλιεργήθηκαν.

Στην συνέχεια Εξετάστηκε δείγμα 91 νεογνών από το αρχείο καρυοτύπων που εδρεύει στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Λάρισας από τις 02/01/2012 έως 28/03/2017

Και αφορά την γέννηση νεογνών την συγκεκριμένη χρονολογική περίοδο . Ακολούθως σημειώθηκε και αναλύθηκε δείγμα 158 παιδιών από την Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου από τις 02/01/2012 έως τις 02/05/2017 που ο φαινότυπος τους ,η συμπεριφορά τους, η κληρονομικότητα τους παρέπεμπαν σε ενδελεχή έλεγχο για χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

Τα συμπεράσματα από τα στοιχεία των εμβρύων που καταγράφηκαν την περίοδο 2012-2017 έδειξαν ότι από τα 3 μόνο έμβρυα που καλλιεργήθηκαν τα 2 ήταν με φυσιολογικό καρυότυπο και το ένα με παθολογικό,και συγκεκριμένα με σύνδρομο Turner.

Επιπροσθέτως,τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι στην χρονική περίοδο 02/01/2012 έως 28/03/2017 στην 5<sup>η</sup> Περιφέρεια Θεσσαλίας γεννήθηκαν 20 νεογνά με κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία. Συγκεκριμένα τα 12 γεννήθηκαν με Σύνδρομο Down,1 με Σύνδρομο Klinefelter,1 με Σύνδρομο Edwards, 2 με Prader-Willi,1 με χίμαιρα,1 με Phalan-McDermid,1 με DiGeorge και 1 νεογνό με χρωμοσωμικό πολυμορφισμό στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος Υ.

Εν συνεχεία από τα δεδομένα της Παιδιατρικής κλινικής την περίοδο 02/01/2012 έως 02/05/2017 καταγράφηκαν με χρωμοσωμική ανωμαλία 14 παιδιά,εκ των οποίων τα 8

είναι κορίτσια και τα 6 αγόρια. Σημειώθηκε ότι 3 παιδιά είχαν Σύνδρομο Down, 2 είχαν Σύνδρομο Turner με μωσαικισμό, 1 είχε Turner, 1 είχε τρισωμία XXX-Υπερθήλυ, 5 παιδιά είχαν αναστροφή του χρωμοσώματος 6, ακόμη 1 είχε ισοχρωμόσωμα στο μεγάλο βραχίονα του χρωμοσώματος X στη περιοχή 10 και τέλος 1 παιδί είχε διευρυμένη ετεροχρωματίνη στο χρωμόσωμα 9.

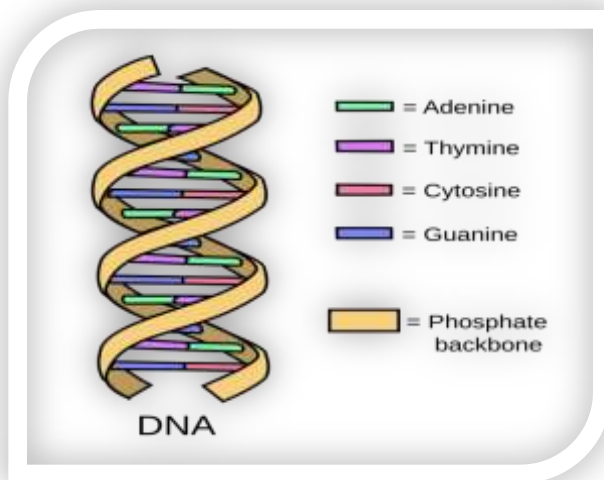
Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία πραγματοποιήθηκε με ενδιαφέρον και τηρώντας το προσωπικό απόρρητο των στοιχείων των περιστατικών.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

#### 1.1 DNA

Το DNA (Δεσοξυ-ριβονουκλεικό οξύ) είναι το γενετικό υλικό όλων των κυττάρων και περιλαμβάνει τα γονίδια που περιέχουν πληροφορίες για την δημιουργία όλων των απαραίτητων πρωτεϊνών για τον ανθρώπινο οργανισμό. ([www.wikipedia.gr](http://www.wikipedia.gr)).



Εικ.1 Σχηματική απεικόνιση του DNA (Wikipedia )

#### **Συνοπτικά οι λειτουργίες του γενετικού υλικού είναι:**

- ❖ Η αποθήκευση της γενετικής πληροφορίας. Στο DNA (ή στο RNA των RNA ιών) περιέχονται οι πληροφορίες που καθορίζουν όλα τα χαρακτηριστικά ενός οργανισμού και οι οποίες οργανώνονται σε λειτουργικές μονάδες, τα γονίδια.
- ❖ Η διατήρηση και η μεταβίβαση της γενετικής πληροφορίας από κύτταρο σε κύτταρο και από οργανισμό σε οργανισμό, που εξασφαλίζονται με τον αυτοδιπλασιασμό του DNA. (Τριανταφυλλίδης Κ., 2001).

- ❖ Η έκφραση των γενετικών πληροφοριών, που επιτυγχάνεται με τον έλεγχο της σύνθεσης των πρωτεϊνών.

Τα δομικά συστατικά του DNA είναι τα νουκλεοτίδια που αποτελούνται από μία αζωτούχο βάση την Αδενίνη (A), Θυμίνη (T), Γουανίνη (G), Κυτοσίνη (C), μία πεντόζη (δεσοξυριβόζη) και μια φωσφορική ομάδα.

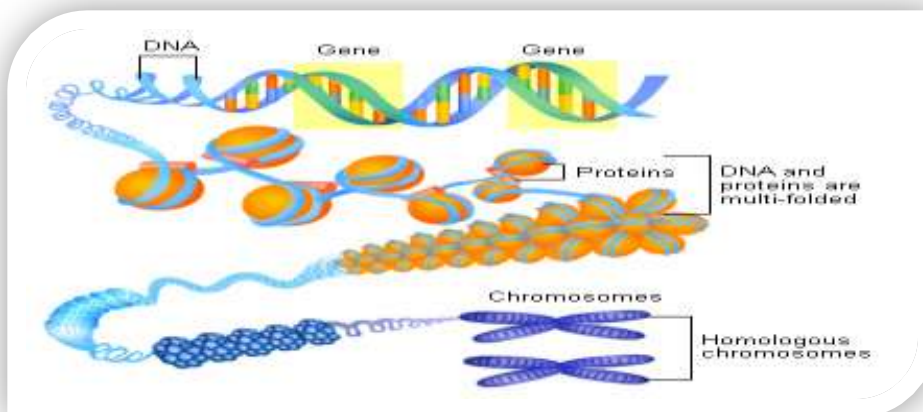
Το DNA παρουσιάζεται σε μορφή της διπλής έλικας, της οποίας κάθε κλώνος στρέφεται προς την αντίθετη κατεύθυνση. Οι δύο κλώνοι συγκρατούνται με δεσμούς υδρογόνου που σχηματίζονται μεταξύ των βάσεων τους. (Τριανταφυλλίδης Κ., 2001).

## 1.2 ΓΟΝΙΔΙΑ

Τα γονίδια αποτελούν συγκεκριμένες αλληλουχίες βάσεων του DNA, τα οποία περιέχουν αποθηκευμένη μία συγκεκριμένη γενετική πληροφορία. Υπάρχουν γονίδια τα οποία μεταγράφονται σε mRNA και μεταφράζονται σε πρωτεΐνες. Με τον τρόπο αυτό τα γονίδια καθορίζουν τη σειρά ή την αλληλουχία των αμινοξέων σε μία πολυπεπτιδική αλυσίδα, ενώ υπάρχουν γονίδια τα οποία μεταγράφονται σε tRNA, rRNA και snRNA. Τονίζεται ότι το snRNA συναντάται μόνο στα ευκαρυωτικά κύτταρα και έχει ρόλο στην ωρίμανσή τους μαζί με τα ριβονουκλεοπρωτεϊνικά σωματίδια mRNA. ([www.uptodate.gr](http://www.uptodate.gr))

Το μόριο που προκύπτει ως προϊόν από την γονιδιακή έκφραση είναι είτε πρωτεΐνη είτε RNA, και αναφέρεται ως γονιδιακό προϊόν. Τα γονίδια μέσω των γονιδιακών προϊόντων τους ελέγχουν κάθε κυτταρική δραστηριότητα και κατευθύνουν τη φυσική ανάπτυξη και συμπεριφορά του οργανισμού. Τα περισσότερα γονίδια κωδικοποιούν πρωτεΐνες οι οποίες είναι βιολογικά μακρομόρια αποτελούμενα από γραμμικές αλυσίδες αμινοξέων και μπορεί να ελέγχουν τις βιοχημικές αντιδράσεις που πραγματοποιούνται στα κύτταρα, ενώ άλλες πρωτεΐνες έχουν άλλους ρόλους. Μερικά γονίδια δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνες, αλλά τα μόρια των μεταγραφόμενων από αυτά RNA διαδραματίζουν βασικούς ρόλους στην βιοσύνθεση των πρωτεϊνών και στον έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης.





Εικ 2. Ρόλος του DNA ( sites.psu.edu/siowfa14/2014/09/16/double-dna )

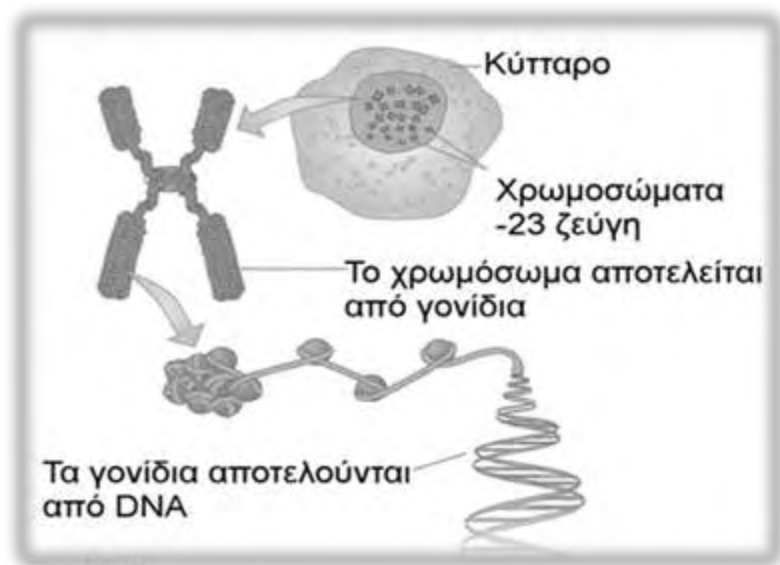
Τα περισσότερα γονίδια περιέχουν κάποιες περιοχές που δεν κωδικοποιούν τα γονιδιακά προϊόντα, αλλά συχνά ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση. Μια κρίσιμη περιοχή που δεν κωδικοποιεί, είναι ο υποκινητής, μια σύντομη ακολουθία DNA, απαραίτητη για την έναρξη της γονιδιακής έκφρασης. Στα γονίδια ευκαρυωτικών οργανισμών περιέχονται συχνά κάποιες περιοχές που αποκαλούνται ιντρόνια ή εσόνια και αφαιρούνται από το mRNA σε μια διαδικασία γνωστή ως συγκόλληση ή ωρίμανση του mRNA, που γίνεται στον πυρήνα, (splicing). Οι περιοχές που κωδικοποιούν πραγματικά το προϊόν των γονιδίων, είναι γνωστές ως εξόνια. Το τελικό προϊόν των γονιδίων μπορεί να είναι πολύ μικρότερο από το αρχικό RNA. Το σύνολο των γονιδίων αποτελεί τμήμα μόνο του γονιδιώματος ενός οργανισμού, που απαρτίζεται από το σύνολο του κυτταρικού DNA. (Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, et al,2001)

### 1.3 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ

Το DNA, το γενετικό υλικό, μέσα στον πυρήνα σχηματίζει διακριτές δομές που ονομάζονται χρωμοσώματα. Στον άνθρωπο υπάρχουν 46 χρωμοσώματα σε κάθε κύτταρο που φέρει πυρήνα, τα οποία σχηματίζουν 23 ομόλογα ζεύγη. ([www.scholar.gr](http://www.scholar.gr))

Τα 22 πρώτα ζεύγη χρωμοσωμάτων χαρακτηρίζονται ως αυτοσωμικά (ή αυτοσώματα) και το ένα χρωμόσωμα κάθε ζεύγους είναι μητρικής και το άλλο πατρικής προέλευσης.

Το 23ο ζεύγος είναι το ζεύγος των φυλετικών χρωμοσωμάτων. Στον άνθρωπο το φύλο καθορίζεται από την παρουσία ή την απουσία του Y χρωμοσώματος, με τα θηλυκά άτομα να έχουν χρωμοσωμική σύσταση XX (ομογαμετικό φύλο) και τα αρσενικά να έχουν χρωμοσωμική σύσταση XY (ετερογαμετικό φύλο). Το Y χρωμόσωμα είναι το μικρότερο σε μέγεθος από όλα τα ανθρώπινα χρωμοσώματα. Ομόλογα χρωμοσώματα: ονομάζονται τα χρωμοσώματα που έχουν την ίδια μορφολογία και φέρουν τις ίδιες γενετικές θέσεις (μπορούν να ελέγχουν τις ίδιες ιδιότητες με διαφορετικό ενδεχομένως τρόπο). ([www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org))



Εικ 3 Το γενετικό υλικό στον άνθρωπο ( [www.eurogentest.gr](http://www.eurogentest.gr) )

### **ΤΡΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ**

Η μελέτη των χρωμοσωμάτων του ανθρώπου συνάντησε για αρκετά χρόνια διάφορες δυσκολίες. Τα χρωμοσώματα είναι πιο κατάλληλα για μελέτη κατά τη διαίρεση του κυττάρου και ειδικότερα στο στάδιο της μετάφασης. (Quilter C.R., Holman S., AL-Hammadi R.M., Theodorides D, 2001)

Κύτταρα που διαιρούνται ώστε να επιτρέψουν την άμεση μελέτη των χρωμοσωμάτων υπάρχουν μόνο σε μερικούς ιστούς του ανθρώπου, π.χ. μειωτικές διαιρέσεις στους όρχεις (ή στις ωοθήκες των εμβρύων), μιτωτικές διαιρέσεις στο μυελό των οστών, σε

μερικά επιθηλιακά κύτταρα καθώς και σε καρκινικά κύτταρα. Όμως, η λήψη και η επεξεργασία αυτού του υλικού δεν είναι πάντοτε εύκολη και δε μπορεί να δώσει απαραίτητες πληροφορίες για πολλά σπουδαία κλινικά προβλήματα. Η δυσκολία αυτή υπερπηδήθηκε με την ανάπτυξη τεχνικών καλλιέργειας διαφορετικών ιστών και κυττάρων *in vitro*. Έτσι, αυξήθηκε ο αριθμός των ιστών και των τύπων των κυττάρων, από τα οποία θα μπορούσαν να γίνουν χρωμοσωματικά παρασκευάσματα.( Καναβάκης Εμμ,2005)

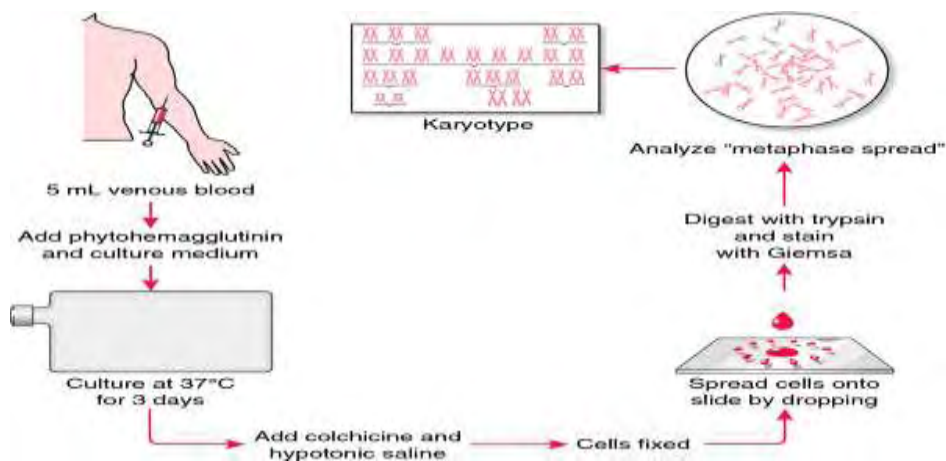
Η πιθανότητα μάλιστα να βρεθούν κατάλληλα κύτταρα για παρατήρηση αυξήθηκε με σύντομη επίδραση κολχικίνης στην κυτταροκαλλιέργεια.

Η κολχικίνη παρεμποδίζει την ολοκλήρωση της κυτταρικής διαίρεσης μέσω της αναστολής του σχηματισμού της μιτωτικής ατράκτου και της καθυστέρησης του σχηματισμού των κεντρομερών. Έτσι, σήμερα είναι δυνατή η παρατήρηση χρωμοσωμάτων σε λεμφοκύτταρα, σε ινοβλάστες από την επιδερμίδα ή άλλους ιστούς και σε κύτταρα από το αμνιακό υγρό εγκύου γυναίκας. Επίσης, μπορούν να παρθούν ζωντανά κύτταρα μερικές ώρες μετά από το θάνατο διαφόρων ατόμων ή φυσικά αποβληθέντων εμβρύων.( Visootsak J, Rosner B, Dykens E,2006)

Σήμερα οι τεχνικές έχουν βελτιωθεί τόσο πολύ ώστε χρωμοσώματα μπορούν να παρατηρηθούν και σε κύτταρα που δε διαιρούνται ή είναι τελείως διαφοροποιημένα, χρησιμοποιώντας την τεχνική του υβριδισμού των κυττάρων.

Για τη μελέτη των χρωμοσωμάτων στην κυτταρογενετική, δημιουργήθηκε ο καρυότυπος. Υπάρχουν δύο ειδών καρυότυπων,ο απλός και ο μοριακός καρυότυπος.

- ❖ **Καρυότυπος** είναι η απεικόνιση των μεταφασικών χρωμοσωμάτων ενός οργανισμού κατά ελαττούμενο μέγεθος, όπου φαίνονται ο αριθμός, το μέγεθος και το σχήμα τους, καθώς και η θέση του κεντρομεριδίου και οι χαρακτηριστικές χρωμοφόρες περιοχές τους. Το ανθρώπινο γονιδίωμα σ' ένα απλοειδές κύτταρο (γαμέτη) αποτελείται από περίπου  $3 \times 10^9$  ζεύγη βάσεων DNA, που είναι οργανωμένα σε 23 χρωμοσώματα. Κάθε φυσιολογικό μεταφασικό χρωμόσωμα αποτελείται από δύο αδελφές χρωματίδες, οι οποίες συγκρατούνται στο κεντρομερίδιο. Το κεντρομερίδιο διαιρεί κάθε χρωματίδα σε δύο βραχίονες, σε ένα μεγάλο κι ένα μικρό.([www.shcolar.gr](http://www.shcolar.gr))



Εικ 4. Τρόπος ελέγχου του καρυότυπου στον άνθρωπο ( commons.wikipedia.org)

**Βάσει αυτών των παραμέτρων, τα χρωμοσώματα αριθμούνται και τοποθετούνται σε επτά ομάδες:**

- ❖ Ομάδα A: χρωμοσώματα 1-3, μετακεντρικά ή υπομετακεντρικά (2ο ζεύγος), μεγάλα σε μέγεθος.
- ❖ Ομάδα B: χρωμοσώματα 4-5, υπομετακεντρικά, μεγάλου μεγέθους.
- ❖ Ομάδα C: χρωμοσώματα 6-12 και το χρωμόσωμα X, υπομετακεντρικά μεσαίου μεγέθους.
- ❖ Ομάδα D: χρωμοσώματα 13-15, ακροκεντρικά μεσαίου μεγέθους, φέρουν δορυφόρους.
- ❖ Ομάδα E: χρωμοσώματα 16-18, είναι μετακεντρικά (16ο ζεύγος) ή υπομετακεντρικά (17ο και 18ο ζεύγος) και έχουν σχετικά μικρό μέγεθος.
- ❖ Ομάδα F: χρωμοσώματα 19-20, μικρά, μετακεντρικά.
- ❖ Ομάδα G: χρωμοσώματα 21-22 και το χρωμόσωμα Y, ακροκεντρικά, μικρού μεγέθους. Φέρουν δορυφόρους, εκτός από το Y.

Η παραπάνω κατάταξη και ονοματολογία των χρωμοσωμάτων προτάθηκε το 1960 στο Denver του Colorado από ομάδα κυτταρογενετιστών (Thomson & Thomson, 2001, Τριανταφυλλίδης & Κουβάτση, 2003).

## ❖ Μοριακός Καρυότυπος

Ο Μοριακός Καρυότυπος με την τεχνική του συγκριτικού γενωμικού υβριδισμού με μικροσυστοιχίες (CGH arrays) προσφέρει τη δυνατότητα ανίχνευσης μικροελλείψεων ή μικροδιπλασιασμών σε όλο το μήκος των χρωμοσωμάτων με μεγαλύτερη αναλυτική ικανότητα σε σχέση με τις προηγούμενες μεθόδους. Ταυτόχρονα, ο ειδικός σχεδιασμός επιτρέπει τη στοχευμένη διερεύνηση συγκεκριμένων περιοχών του γενετικού υλικού που σχετίζονται με 120 γνωστά σοβαρά γενετικά σύνδρομα/νοσήματα. Η αναλυτική και ανιχνευτική ικανότητα του Μοριακού Καρυότυπου είναι 100 με 1000 φορές μεγαλύτερη από αυτή του κλασικού καρυότυπου. Σε κυήσεις υψηλού κινδύνου ή/και σε παρουσία υπερηχογραφικών ευρημάτων/ανωμαλιών στο έμβρυο, ο Μοριακός Καρυότυπος ανιχνεύει σημαντικά νοσήματα σε ποσοστό περίπου 8-12% επιπλέον αυτών που θα ανιχνεύονταν με τον κλασικό καρυότυπο. Αντίστοιχα σε κυήσεις χαμηλού κινδύνου το ποσοστό είναι περίπου 1,5-3%. ([www.pubmed.gr](http://www.pubmed.gr)).

Ο Προγεννητικός Μοριακός Καρυότυπος ανιχνεύει τις περισσότερες από τις ανωμαλίες που μέχρι σήμερα μπορούσαμε να διαγνώσουμε με τον κλασικό καρυότυπο και τον Διευρυμένο Προγεννητικό Έλεγχο (αμνιακού υγρού ή CVS) και επιπλέον:

1. την ύπαρξη πιθανών ελλείψεων ή/και διπλασιασμών καθ'όλο το μήκος όλων των χρωμοσωμάτων σε αναλυτικό επίπεδο περίπου 0,5-4 Mb.
2. σύνδρομα όπως τα Di George, Williams, Miller Dieker, Prader Willi/Angelman κ.ά.
3. σύνδρομα ελλείψεων των τελομεριδίων, δηλαδή των άκρων των χρωμοσωμάτων που συχνά σχετίζονται με πνευματική καθυστέρηση.
4. τη στοχευμένη διερεύνηση συγκεκριμένων περιοχών και συγκεκριμένων γονιδίων που σχετίζονται με περισσότερο από 120 σύνδρομα-νοσήματα, σε αναλυτικό επίπεδο ~ 200kb.

## ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ

Για την εύκολη και ακριβή περιγραφή χρωμοσωματικών ανωμαλιών αναδιατάξεις δημιουργήθηκε ένα σύστημα ονοματολογίας που χρησιμοποιείται διεθνώς. ([www.uptodate.gr](http://www.uptodate.gr)).

Αυτό προτάθηκε από ομάδα κυτταρογενετιστών, σε διεθνή συνδιάσκεψη που πραγματοποιήθηκε στο Παρίσι το 1971. Σύμφωνα με το σύστημα ονοματολογίας του Παρισιού, για να περιγραφεί μία χρωμοσωματική ζώνη πρέπει να δηλωθούν με τη σειρά:

1. ο αριθμός του χρωμοσώματος
2. ο χρωμοσωματικός βραχίονας (p ή q)
3. ο αριθμός της περιοχής
4. ο αριθμός της ζώνης μέσα στην περιοχή

Για παράδειγμα, συμβολίζεται 1p3.2 η ζώνη που βρίσκεται στο πρώτο χρωμόσωμα, στον μικρό βραχίονα, στην τρίτη περιοχή και είναι η 2 ζώνη. Το σύστημα αυτό βελτιώθηκε αργότερα και το 1977 στη Στοκχόλμη συνήλθε διεθνής επιτροπή κυτταρογενετιστών που πρότεινε το «διεθνές σύστημα ονοματολογίας στην κυτταρογενετική του ανθρώπου» ή αλλιώς ISCN 1978. Το σύστημα αυτό περιέχει σύμβολα και συντμήσεις για την περιγραφή των φυσιολογικών ανθρώπινων χρωμοσωμάτων και των χρωμοσωματικών ανωμαλιών. (Τριανταφυλλίδης & Κουβάτση, 2003). Με τη βελτίωση των τεχνικών και την ανάλυση περισσότερων ζωνών, καθώς και με την ανακάλυψη νέων ανωμαλιών και τεχνικών ανάλυσης το σύστημα ονοματολογίας 18 έχει υποστεί πολλές τροποποιήσεις.

Σήμερα, χρησιμοποιείται το «διεθνές σύστημα ονοματολογίας στην κυτταρογενετική του ανθρώπου» που δημοσιεύθηκε το 2005 (ISCN, 2005) (Shaffer & Tommerup, 2005)

Σύμβολα και συντμήσεις που χρησιμοποιούνται για την περιγραφή των χρωμοσωμάτων και των χρωμοσωματικών ανωμαλιών σύμφωνα με το ISCN, 2005.

Σύμβολο	Ερμηνεία
P	Μικρός βραχίονας
Q	Μεγάλος βραχίονας
Pter	Κορυφή μικρού βραχίονα
Qter	Κορυφή μεγάλου βραχίονα
cen	Κεντρομέρος
h	Ετερομορφισμός
del	Έλλειμμα
Der	Παράγωγο χρωμοσωματικής ανακατάταξης
dic	Δικεντρικό χρωμόσωμα
dup	Διπλασιασμός
I	Ισοχρωμόσωμα
ins	Προσθήκη
inv	Αναστροφή
mat	Μητρικής προέλευσης

pat	Πατρικής προέλευσης
r	Κυκλικό χρωμόσωμα
t	Μετάθεση
mos	Μωσαϊκισμός
rob	Robertsonian μετάθεση
s	Δορυφόρος
ph	Χρωμόσωμα Philadelphia
/	Η διαγώνια γραμμή σημαίνει μωσαϊκισμό.
+/-	Δηλώνει προσθήκη/έλλειψη όταν γράφεται πριν τον αριθμό του χρωμοσώματος και προσθήκη/έλλειψη χρωμοσωματικού τμήματος όταν γράφεται μετά τον αριθμό.



#### 1.4 ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΚΑΙ ΑΙΤΙΕΣ ΤΟΥΣ

Οι γενετιστές κατατάσσουν τις μεταλλάξεις σε δύο μεγάλες κατηγορίες: Τις γονιδιακές και τις χρωμοσωμικές. Ο τυπικός αυτός διαχωρισμός σχετίζεται με την έκταση της αλλαγής. Αν αυτή αφορά μικρό αριθμό βάσεων, στις οποίες συμβαίνει αντικατάσταση, προσθήκη ή έλλειψη, τότε ονομάζεται γονιδιακή μετάλλαξη. Αν αφορά αλλαγές σε μεγαλύτερο τμήμα του χρωμοσώματος, ονομάζεται χρωμοσωμική ανωμαλία. (Visootsak J, Rosner B, Dykens E, 2006).

Οι μεταλλάξεις συμβάλλουν στη δημιουργία γενετικής ποικιλότητας στον πληθυσμό και ευθύνονται για πολλές κληρονομικές ασθένειες, καθώς και για πολλές περιπτώσεις καρκίνου. Μεταλλάξεις μπορεί να συμβούν σε οποιοδήποτε γεννητικό ή σωματικό κύτταρο ενός οργανισμού.

Οι μεταλλάξεις είναι κληρονομήσιμες αλλαγές του γενετικού υλικού, όχι μόνο από γενιά σε γενιά, αλλά και από κύτταρο σε κύτταρο του ίδιου πολυκύτταρου οργανισμού κατά την αύξησή του ή την ανάπτυξη ιστών του. (Gelehrter TD, Collins F. S., 2003)

#### ΑΙΤΙΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ

Οι αιτίες μετάλλαξης και οι παράγοντές τους γίνονται κατά το σχηματισμό των γαμετών τα οποία αποτελέσματα μεταφέρονται σε μελλοντικές γενιές και η αλλαγή στα σωματικά τους κύτταρα στα οποία είναι μόνο στα θυγατρικά κύτταρα που προκύπτουν με μίτωση ή πολλές φορές με εκδήλωση κάποιας μορφής καρκίνου. ([www.pubmed.gr](http://www.pubmed.gr)) Οι αιτίες είναι τυχαίες, επίδραση μεταλλαξογόνων παραγόντων όπως διάφορες ακτινοβολίες (πχ η ραδιενέργεια, η υπεριώδης ακτίνες, ακτίνες χ κ.α.). Εντάσσονται σε αυτή τη κατηγορία οι γονιδιακές μεταλλάξεις στις οποίες γίνεται αλλαγή στην αλληλουχία ή στον αριθμό των νουκλεοτιδίων ενός γονιδίου με προσθήκη ή αφαίρεση ενός νουκλεοτιδίου. (Thomson & Thomson, 2011).

Επίσης, όλοι οι οργανισμοί υφίστανται μεταλλάξεις σαν αποτέλεσμα των φυσιολογικών κυτταρικών λειτουργιών ή τυχαίων αλληλεπιδράσεων με το περιβάλλον. Τέτοιες μεταλλάξεις ονομάζονται φυσικές (spontaneous) και ο ρυθμός τους είναι χαρακτηριστικός για κάθε έναν οργανισμό. Ο ρυθμός αυτός συνήθως χαρακτηρίζεται ως βασικό επίπεδο

φυσικών μεταλλάξεων. .( Quilter C.R., Holman S., AL-Hammadi R.M., Theodorides D,2001). Φυσικές μεταλλάξεις είναι αυτές που συμβαίνουν με απουσία κάποιου παράγοντα προκειμένου να αυξηθεί ο αριθμός μεταλλαξιογένεσης ενός οργανισμού.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup> ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Στον άνθρωπο η παρουσία ενός παραπάνω χρωμοσώματος σε ένα ζευγάρι, ή η απουσία ενός χρωμοσώματος, είναι υπεύθυνη για διάφορα σύνδρομα.

**Χρωμοσωμικές ανωμαλίες** ονομάζονται οι μεταλλάξεις που υφίστανται τα χρωμοσώματα στον αριθμό και τη δομή τους. Έχουμε δύο κατηγορίες χρωμοσωμικών ανωμαλιών τις δομικές και τις αριθμητικές ανωμαλίες. (Thomson&Thomson, 2011)

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι δυνατό να συμβούν *de novo* κατά την γαμετογένεση. Επίσης, μπορούν να κληρονομηθούν από τους γονείς στους απογόνους τους έχοντας ποσοστό 50% σε αυτόματες αποβολές του 1ου τριμήνου της κύησης

Ενδείξεις καριοτυπικού ελέγχου αποτελούν η κλινική υποψία παρουσίας χρωμοσωμικού συνδρόμου, οι πολλαπλές διαμαρτίες, η σημαντικού βαθμού αναπτυξιακή καθυστέρηση ή η νοητική καθυστέρηση που δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλο αίτιο, το χαμηλό ανάστημα, η μεγάλη καθυστέρηση της εμμηναρχής στα κορίτσια, η στειρότητα ή το ιστορικό πολλαπλών αυτόματων αποβολών. Επίσης, η παρουσία αμφίβολων γεννητικών οργάνων και η προχωρημένη ηλικία της μητέρας. (Visoosak J, Rosner B, Dykens E, 2006).

### 2.1 ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ

Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: τις δομικές και τις αριθμητικές.

## **ΔΟΜΙΚΕΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ**

Οι δομικές ανωμαλίες είναι αποτέλεσμα χρωμοσωματικής θραύσης και συνένωση με ανώμαλο τρόπο. Αυτές μπορούν να προκύψουν ως νέες σποραδικές μεταλλάξεις στο ωάριο ή στο σπέρμα. Ο κίνδυνος εμφάνισης σε επόμενη κύηση είναι 1 με 2%. Επίσης, μπορεί να κληρονομηθεί από έναν φαινοτυπικά φυσιολογικό γονέα ο οποίος είναι φορέας ( Bay&Steele, 2009).

Οι δομικές ανωμαλίες υποδιαιρούνται σε ισοζυγισμένες και μη ισοζυγισμένες ανακατατάξεις. Μη ισοζυγισμένες ανακατατάξεις δημιουργούνται, όταν υπάρχει περισσότερο ή λιγότερο γενετικό υλικό σε σχέση με το φυσιολογικό (Thomson&Thomson, 2011). Αυτές χωρίζονται στα ελλείμματα, τους διπλασιασμούς, τα ισοχρωμοσώματα, τα δακτυλιωτά χρωμοσώματα και τα χρωμοσώματα δείκτες. Από την άλλη πλευρά, οι ισοζυγισμένες ανακατατάξεις δημιουργούνται όταν τα χρωμοσώματα στο σύνολό τους, περιλαμβάνουν τη σωστή ποσότητα γενετικού υλικού και αυτές είναι οι (Botezatu I, Serdyuk O, 2000) μεταθέσεις και οι αναστροφές.

Η περαιτέρω επεξήγηση των δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών δεν αποτελεί αντικείμενο της παρούσας πτυχιακής και δεν θα αναπτυχθούν.

## **ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΕΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ**

Η έλλειψη ή η περίσσεια ενός ή περισσοτέρων χρωμοσωμάτων στα κύτταρα ενός οργανισμού ονομάζεται ανευπλοειδία ή χρωμοσωμική ανωμαλία. Οι αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες εντοπίζονται στο 50% των αυτόματων αποβολών και συνδέονται με την εκδήλωση γενετικών συνδρόμων στον άνθρωπο.

Οι ανωμαλίες που έχουν σχέση με τον αριθμό των χρωμοσωμάτων ,ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες ,τις ευπλοειδίες και τις ανευπλοειδίες. (Carey JC, 2010)

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες παρατηρούνται σε πολλές περιπτώσεις στον άνθρωπο, όπως σε νεογνήνητα, σε παιδιά με πνευματική καθυστέρηση και πολλαπλές συγγενείς δυσμορφίες, σε ασθενείς με ανώμαλη σεξουαλική ανάπτυξη. Οι προσθήκες ή οι

αφαιρέσεις μεγάλων χρωμοσωμάτων είναι σχεδόν πάντοτε θνησιγόνες ή οδηγούν στην αποβολή του εμβρύου.(Quilter C.R., Holman S., AL-Hammadi R.M., Theodorides D,2001). Αντίθετα έμβρυα με επιπλέον μικρά χρωμοσώματα εμφανίζουν διάφορες μορφολογικές δυσμορφίες ή πνευματικές διαταραχές. Οι πολλαπλές αυτές ανωμαλίες οφείλονται σε ανισσοροπία του γενετικού υλικού.

Ανευπλοειδίες μπορούν να συμβούν τόσο στα αυτοσωμικά χρωμοσώματα όσο και στα φυλετικά.Οι πιο συχνές ανωμαλίες των αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων είναι η τρισωμία 21( Σύνδρομο Down),η τρισωμία 18 ( Σύνδρομο Edwards) και η τρισωμία 13 (Σύνδρομο Patau).Από τις φυλετικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες οι πιο συχνές είναι το σύνδρομο Turner(45, X) και το σύνδρομο Klinefelter(47,XXY). (Carey JC,2010)

## **2.2 ΤΡΟΠΟΙ ΜΕ ΤΟΥΣ ΟΠΟΙΟΥΣ ΣΥΜΒΑΙΝΕΙ Η ΠΡΟΣΘΗΚΗ Ή Η ΑΠΩΛΕΙΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΟΥ ΥΛΙΚΟΥ**

### **Ελλείμματα**

Κατά την δημιουργία χρωμοσωμικών ελλειμμάτων ,τμήμα ενός χρωμοσώματος χάνεται ή διαγράφεται.Ελλείμματα συμβαίνουν σε όλα τα χρωμοσώματα,σε οποιοδήποτε σημείο του και μπορεί να έχει οποιαδήποτε έκταση.Εάν τα γονίδια που έχουν διαγραφεί περιείχαν σημαντικές πληροφορίες για τον ανθρώπινο οργανισμό,τότε αυτό το άτομο μπορεί να εμφανίσει μαθησιακές δυσκολίες,αναπτυξιακή καθυστέρηση και προβλήματα υγείας.Η σοβαρότητα του κάθε συμπτώματος εξαρτάται από την ποσότητα του γενετικού υλικού που έχει διαγραφεί και από το σημείο που έγινε η διαγραφή.([www.pubmed.gr](http://www.pubmed.gr))

### **Διπλασιασμοί**

Κατά τον χρωμοσωμικό διπλασιασμό το χρωμόσωμα διπλασιάζει κάποιο τμήμα του, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται περισσότερο γενετικό υλικό. Αυτό το επιπλέον γενετικό υλικό

παρέχει οδηγίες για την λειτουργία του σώματος με συνέπεια οι πληροφορίες να είναι πάρα πολλές, γεγονός που μπορεί να έχει σαν συνέπεια μαθησιακές δυσκολίες, αναπτυξιακή καθυστέρηση και προβλήματα υγείας.( Visootsak J, Rosner B, Dykens E,2006).

### **Ενθέσεις**

Χρωμοσωμική ένθεση παρατηρείται όταν ένα τμήμα ενός χρωμοσώματος μετατοπίζεται σε άλλη θέση είτε στο ίδιο χρωμόσωμα είτε σε άλλο. Εάν δεν υπάρχει προσθήκη ή απώλεια γενετικού υλικού, τότε το άτομο είναι συνήθως υγιές, καθώς έχει συμβεί ισορροπημένη μετάθεση. Ωστόσο εάν έχει συμβεί και προσθήκη ή απώλεια γενετικού υλικού, τότε το άτομο μπορεί να έχει μαθησιακές δυσκολίες, αναπτυξιακή καθυστέρηση και προβλήματα υγείας.(Quilter C.R., Holman S., AL-Hammadi R.M., Theodorides D,2001)

### **Δακτυλιοειδές χρωμόσωμα**

Το δακτυλιοειδές χρωμόσωμα παρατηρείται όταν τα άκρα ενός χρωμοσώματος ενώνονται με την μορφή δακτυλίου. Αυτό συνήθως συμβαίνει όταν διαγράφονται τα δύο άκρα του χρωμοσώματος.

Τα κομμένα άκρα του χρωμοσώματος είναι <<κολλώδη>> και ενώνονται μεταξύ τους σχηματίζοντας έναν δακτύλιο. Οι συνέπειες της δημιουργίας του δακτυλίου εξαρτώνται από την ποσότητα του γενετικού υλικού που διεγράφη πριν την εμφάνιση του δακτυλιδίου.([www.pubmed.gr](http://www.pubmed.gr))

### **Αναστροφή**

Χρωμοσωμική αναστροφή παρατηρείται όταν κάποιο τμήμα ενός χρωμοσώματος αναστρέφεται έτσι ώστε η αλληλουχία των γονιδίων στο χρωμόσωμα να είναι αντεστραμμένη σε αυτό το σημείο. Στην πλειοψηφία μια αναστροφή δεν προκαλεί προβλήματα υγείας.

## **2.3 ΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΤΑΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΜΩΣΑΙΚΙΣΜΟΥ**

### **❖ ΜΕΤΑΘΕΣΗ**

**Μετάθεση** ονομάζεται η ανταλλαγή τμημάτων ανάμεσα σε μη ομόλογα χρωμοσώματα. Στις μεταθέσεις δεν υπάρχει προσθήκη ή απώλεια γενετικού υλικού, απλώς αναδιάταξη του και για αυτό συνήθως δεν υπάρχει καμία ανωμαλία στη λειτουργία του κυττάρου. Τα άτομα καλούνται φορείς ισοζυγισμένων μεταθέσεων και φαινοτυπικώς είναι φυσιολογικά. Ωστόσο, η μετάθεση μπορεί να έχει επιπτώσεις στους απογόνους τους, να γεννηθούν δηλαδή, παιδιά με ελλείμματα ή περίσσεια γενετικού υλικού. (Parker MJ, Budd JL, Draper ES, Young ID, 2003)

Οι μεταθέσεις κατατάσσονται σε αμοιβαίες, μεταθέσεις μεταξύ ακροκεντρικών χρωμοσωμάτων (μεταθέσεις τύπου Robertson) και παρεμβολές. Οι μεταθέσεις διακρίνονται επίσης σε ομόζυγες και ετερόζυγες. Αποτέλεσμα της ομόζυγης μετάθεσης είναι η δημιουργία νέων θέσεων σύνδεσης, η αλλαγή του μεγέθους του χρωμοσώματος και η αλλαγή της σχετικής θέσης του κεντρομέρους. (Thomson & Thomson, 2001, Τριανταφυλλίδης & Κουβάτση, 2003).

**Αμοιβαίες μεταθέσεις:** Στις περιπτώσεις αυτές πραγματοποιείται ανταλλαγή μεταξύ ακραίων τμημάτων μη ομόλογων χρωμοσωμάτων.

Αφορά πάντοτε δύο χρωμοσώματα και δεν υπάρχει αλλαγή στο συνολικό αριθμό χρωμοσωμάτων στα κύτταρα. Πρόκειται για ισοζυγισμένες μεταθέσεις, οι οποίες είναι συνήθως αβλαβείς, αλλά δημιουργούν αυξημένο κίνδυνο να προκύψουν μη ισοζυγισμένοι γαμέτες (έλλειψη ή περίσσεια υλικού) και παθολογικοί απόγονοι. Κατά τη διάρκεια μίας μειωτικής διαίρεσης, σε ένα άτομο που είναι ετερόζυγο για μία αμοιβαία μετάθεση, σχηματίζεται μία διάταξη των χρωμοσωμάτων σε σχήμα σταυρού, για να επιτευχθεί το ζευγάρωμα των ομόλογων περιοχών των χρωμοσωμάτων.

Συνήθως στην ανάφαση, τα χρωμοσώματα διαχωρίζονται από τη διαμόρφωση αυτή με έναν από τους τρεις ακόλουθους τρόπους: εναλλασσόμενο διαχωρισμό (alternate segregation), με παρακείμενο-1 διαχωρισμό (adjacent-1 segregation) και με παρακείμενο-

2 διαχωρισμό (adjacent-2 segregation). (Thomson & Thomson, 2001, Τριανταφυλλίδης & Κουβάτση, 2003).

Ο εναλλασσόμενος είναι ο συνήθης τύπος διαχωρισμού 2:2 και δίνει ισοζυγισμένους γαμέτες οι οποίοι περιέχουν είτε ένα φυσιολογικό χρωμοσωματικό τύπο, είτε τα δύο χρωμοσώματα που συμμετέχουν στη μετάθεση. Στον παρακείμενο-1 διαχωρισμό τα ομόλογα κεντρομέρη διαχωρίζονται, ενώ στον σπανιότερο παρακείμενο-2 διαχωρισμό τα ομόλογα κεντρομέρη μεταβιβάζονται στο ίδιο θυγατρικό κύτταρο.

Τόσο από τον παρακείμενο-1 διαχωρισμό, όσο και από τον παρακείμενο-2 διαχωρισμό προκύπτουν μη ισοζυγισμένοι γαμέτες (Quilter C.R., Holman S., AL-Hammadi R.M., Theodorides D, 2001).

**Μεταθέσεις κατά Robertson:** Στις μεταθέσεις τύπου Robertson, πραγματοποιείται θραύση σε δύο ακροκεντρικά χρωμοσώματα και συνένωση πολύ κοντά στο κεντρομέρος, με απώλεια των μικρών βραχιόνων τους. Το χρωμόσωμα που προκύπτει, αποτελείται από τους μεγάλους βραχίονες των δύο ακροκεντρικών χρωμοσωμάτων και το κεντρομέρος του ενός από τα δύο χρωμοσώματα, ή και των δύο (δίκεντρικό χρωμόσωμα). Από την ίδια μετάθεση σχηματίζεται κι ένα μικρό χρωμόσωμα, από τη συνένωση των μικρών βραχιόνων, το οποίο και εξαφανίζεται. Η συγκεκριμένη απώλεια δεν φαίνεται να είναι επιβλαβής, καθώς τα βραχέα σκέλη περιέχουν, ως γνωστό, μονάχα γονίδια rDNA, τα οποία αντικαθίστανται από τα γονίδια που υπάρχουν στα υπόλοιπα ακροκεντρικά χρωμοσώματα. (Parker MJ, Budd JL, Draper ES, Young ID, 2003).

Οι κυριότερες μεταθέσεις αυτού του τύπου είναι οι t(13/14) και t(14/21) και είναι αρκετά συχνές στον άνθρωπο. Ο φορέας τέτοιας μετάθεσης έχει 45 χρωμοσώματα και δεν εμφανίζει φαινοτυπικές ανωμαλίες. Ωστόσο, υπάρχει κίνδυνος να παράγει μη ισοζυγισμένους γαμέτες. Η κύρια κλινική σημασία αυτού του τύπου μετάθεσης έγκειται στο ότι οι φορείς μετάθεσης κατά Robertson ως προς το χρωμόσωμα 21, έχουν αυξημένο κίνδυνο να αποκτήσουν παιδί με σύνδρομο Down.

**Παρεμβολές:** Οι παρεμβολές είναι μη ισοζυγισμένες μεταθέσεις, που δημιουργούνται όταν τμήμα χρωμοσώματος αποκοπεί και παρεμβληθεί σε άλλη χρωμοσωμική θέση.

Η παρεμβολή μπορεί να γίνει επάνω στο ίδιο, ή σε άλλο χρωμόσωμα. Επειδή για το φαινόμενο απαιτούνται τρεις χρωμοσωματικές θραύσεις, οι παρεμβολές είναι σχετικά σπάνιες. Η παρεμβολή του χρωμοσωματικού τμήματος μπορεί να γίνει είτε με τη μία, είτε



με την άλλη κατεύθυνση (ευθείες ή ανεστραμμένες παρεμβολές). (Parker MJ, Budd JL, Draper ES, Young ID, 2003).

Φορείς τέτοιων μεταθέσεων μπορεί να είναι φαινοτυπικά υγιείς, αλλά ενδέχεται να αποκτήσουν παθολογικά παιδιά, λόγω μη σωστής σύναψης των ομόλογων χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση (Thomson & Thomson, 2001, Τριανταφυλλίδης & Κουβάτση, 2003).

### ❖ **ΜΩΣΑΙΚΙΣΜΟΣ**

**Μωσαϊκισμός** ονομάζεται η παρουσία στο ίδιο άτομο, ή στον ίδιο ιστό, δύο τουλάχιστον κυτταρικών σειρών, οι οποίες διαφέρουν γενετικά αλλά προέρχονται από το ίδιο ζυγωτό. Ο μωσαϊκισμός προκύπτει από μη αποχωρισμό στις πρώτες μιτωτικές διαιρέσεις του εμβρύου. (Cereda A and Carey C 2012).

Ο μωσαϊκισμός είναι ένα κλινικά σημαντικό φαινόμενο στις χρωμοσωματικές διαταραχές. Ο μωσαϊκισμός των σωματικών ή των γαμετικών κυττάρων, μπορεί να αποτελεί την πιθανή εξήγηση για αρκετά μη συνηθισμένα πρότυπα κληρονόμησης, ή για μη συνηθισμένα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά. Μία μετάλλαξη που επηρεάζει τη μορφογένεση και συμβαίνει κατά τη διάρκεια της πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης, μπορεί να εκδηλωθεί ως τμηματική ή κηλιδωτή ανωμαλία. Αυτό εξαρτάται από το στάδιο στο οποίο συνέβη η μετάλλαξη και από την κυτταρική σειρά στην οποία ανήκει το σωματικό κύτταρο, στο οποίο συνέβη για πρώτη φορά. (Quilter C.R., Holman S., AL-Hammadi R.M., Theodorides D, 2001). Αν η μετάλλαξη συμβεί σε πρώιμο στάδιο, πριν από τον διαχωρισμό των κυττάρων της γαμετικής σειράς από εκείνα της σωματικής, τότε αυτή είναι παρούσα στα κύτταρα και των δύο σειρών και έτσι μπορεί να μεταβιβαστεί αυτούσια στους απογόνους ή και να εκφραστεί αυτούσια στα σωματικά κύτταρα, υπό τη μορφή μωσαϊκού. Συνήθως, μία διαταραχή που οφείλεται σε μία νέα αυτοσωματική επικρατή μετάλλαξη, δεν επανεμφανίζεται στα αδέλφια του ασθενούς. (Kazemi M., Salehi M. Kheirollahi M, 2016)

Ωστόσο, υπάρχουν σπάνιες εξαιρέσεις, όπου φαινοτυπικά φυσιολογικοί γονείς, αποκτούν πάνω από ένα προσβεβλημένο παιδί. Υπάρχουν πολλές πιθανές ερμηνείες για το φαινόμενο αυτό όπως είναι η ποικίλη εκφραστικότητα ή η έλλειψη

διδυμικότητας. Εντούτοις, μία άλλη πιθανή αιτία τέτοιων ασυνήθιστων γενεαλογικών δένδρων, είναι ότι κατά τη διάρκεια των πρώτων σταδίων της ανάπτυξης του γονέα, κάποια σωματική μετάλλαξη συνέβη σε ένα κύτταρο, ή σε ένα πρόδρομο κύτταρο της γαμετικής σειράς, διατηρήθηκε σε όλους τους κλωνικούς απογόνους αυτού του κυττάρου και τελικά έφτασε σε ένα ποσοστό των γαμετών.

Γενικά, άτομα που εμφανίζουν μωσαϊσμό για μία συγκεκριμένη τρισωμία, διακρίνονται από ηπιότερη έκφραση των χαρακτηριστικών του συνδρόμου, σε σχέση με τα άτομα που έχουν μη μωσαϊκή τρισωμία. Η σημασία που μπορεί να έχει ένας μωσαϊκισμός είναι συχνά δύσκολο να αξιολογηθεί, ιδιαίτερα αν ανιχνεύθηκε σε προγεννητικό στάδιο. (Cereda A and Carey C 2012).

Η επίδραση του μωσαϊκισμού στην ανάπτυξη ποικίλλει και εξαρτάται από τον χρόνο που έλαβε χώρα ο μη διαχωρισμός, τη φύση της χρωμοσωματικής ανωμαλίας, το ποσοστό των διαφόρων χρωμοσωματικών σειρών που υπάρχουν, καθώς και το είδος των προσβεβλημένων ιστών. Ένα σημαντικό πρόβλημα είναι ότι το ποσοστό των διαφόρων χρωμοσωματικών σειρών, που απαντούν στους ιστούς που αναλύθηκαν, δεν αντανakλά, απαραίτητα, το ποσοστό που υπάρχει σε άλλους ιστούς ή στο έμβρυο, κατά τα πρώτα στάδια της ανάπτυξης. Στις εργαστηριακές μελέτες, οι κυτταρογενετιστές προσπαθούν να διαπιστώσουν αν έχουν να κάνουν με κάποιον πραγματικό μωσαϊκισμό, ή με έναν ψευδομωσαϊκισμό, ο οποίος ίσως προέκυψε στην καλλιέργεια. Η διάκριση μεταξύ των δύο δεν είναι πάντοτε ευχερής. Ο μωσαϊκισμός είναι ένα σχετικά συχνό φαινόμενο στις κυτταρογενετικές μελέτες καλλιιεργειών χοριακών λαχνών και μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά προβλήματα ερμηνείας των αποτελεσμάτων, κατά την προγεννητική διάγνωση (Thomson & Thomson, 2001, Turnpenny & Ellard, 2005).

## ❖ ΧΙΜΑΙΡΙΣΜΟΣ

"Χίμαιρα" ονομάζουμε ένα άτομο ή ζώο του οποίου κάποια τμήματα προήλθαν απ' το δίδυμό ή τη μητέρα τους. Μία χίμαιρα προκύπτει είτε από μονοζυγωτικά δίδυμα έμβρυα (οπότε κι είναι αδύνατο να εντοπισθεί) είτε από διζυγωτικά δίδυμα έμβρυα, οπότε η Χίμαιρα αναγνωρίζεται μέσω χρωμοσωμικών συγκρίσεων από διάφορα μέρη του

σώματος. Το ποσοστό των κυττάρων που προέρχονται από το κάθε έμβρυο ποικίλλει από το ένα μέρος του σώματος στο άλλο, και συχνά μπορεί να οδηγήσει σε χαρακτηριστικούς δερματικούς χρωματισμούς στις ανθρώπινες χίμαιρες. Μία χίμαιρα είναι δυνατό να είναι συνδυασμός αρσενικών και θηλυκών κυττάρων, προερχόμενων από δίδυμα αντιθέτου φύλου. Επιπλέον, σε ορισμένες περιπτώσεις, το άτομο "χίμαιρα" έχει δύο είδη DNA. ([www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org))

## **2.4 ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΕΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΩΝ ΑΥΤΟΣΩΜΑΤΩΝ**

### **Τρισωμία 21-Σύνδρομο Down**

Η τρισωμία 21 ή σύνδρομο Down είναι το πλέον συχνό χρωμοσωμικό σύνδρομο (1:900 γεννήσεις)(Antonarakis et al 2004) πιο πρόσφατο και το πιο γνωστό ιδιόμορφο προσωπίο στην παιδιατρική. Αν και θεωρείται προφανής και απλή η διάγνωση του, εντούτοις μελέτες από μεγάλα παιδιατρικά κέντρα έχουν δείξει αρκετά σημαντική την πιθανότητα κλινικού λάθους στην εκτίμηση του ιδιόμορφου στρογγυλού προσώπου που μοιάζει με το σύνδρομο Down.(Quilter C.R., Holman S.,AL-Hammadi R.M., Theodorides D,2001).Τα χαρακτηριστικά του περιλαμβάνουν μικρές βλεφαρικές σχισμές με ανιούσα φορά, χαμηλή ρίζα της μύτης, μικρά αυτιά με χαμηλή πρόσφυση, λεπτά και ξηρά μαλλιά, μονήρη παλαμιαία γραμμή κ.α. Η υποτονία και η ψυχοκινητική καθυστέρηση είναι ανάμεσα στα κύρια ευρήματα με ποσοστό εμφάνισης 100%. Επίσης παρουσιάζονται ανωμαλίες από τα διάφορα συστήματα (καρδιαγγειακό, ουροποιογεννητικό, κεντρικό νευρικό, κ.α.) και επιπλοκές όπως λευχαιμία, σακχαρώδης διαβήτης (Jiang et al 2013 ), πρώιμη άνοια (Wiseman et al 2015, Malt et al 2013) κ.α. Η πολύ καλή γνώση της φυσικής ιστορίας του συνδρόμου Down έχει βοηθήσει σημαντικά στην σύσταση πωτοκόλλου έγκαιρης παρέμβασης και διαχρονικής παρακολούθησης και φροντίδας των πασχόντων. Έτσι σήμερα τα παιδιά με Σ. Down έχουν συνολικά καλύτερη πρόγνωση αναφορικά με την πρόληψη επιπλοκών και την ψυχοκινητική τους εξέλιξη, εντάσσονται συνήθως σε κανονικά σχολεία με εκπαιδευτική στήριξη και κοινωνικοποιούνται πιο ομαλά

από ότι στο παρελθόν Πρωτόκολλα διαχρονικής φροντίδας όπως αυτό του Σ Down έχουν συσταθεί και για άλλα γενετικά σύνδρομα.

Το χρωμόσωμα 21 είναι το μικρότερο αυτοσωμικό χρωμόσωμα του ανθρώπου με 48 εκατομμύρια νουκλεοτίδια και αντιστοιχεί στο 1-1,5 % του ανθρώπινου γονιδιώματος (Lyle et al 2009, Hattori et al 2000) .Οι περισσότερες περιπτώσεις (94%) οφείλονται σε σφάλμα κατά τη μείωση (Oliver et al 2008, Hassold and Sherman 2000) ( εικ. 5).



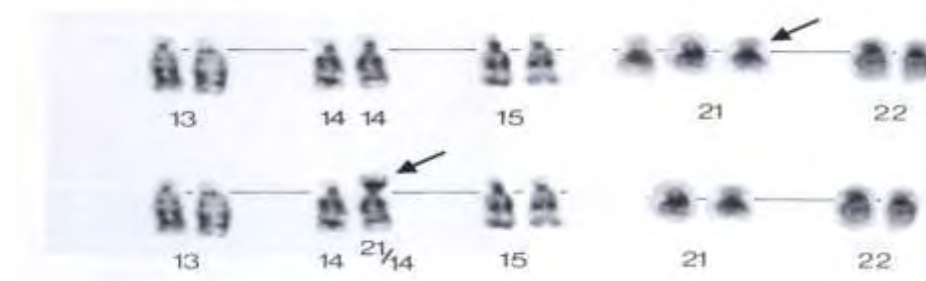
Εικ 5. Δημιουργία Τρισωμίας 21 μετά από σφάλμα στη μείωση ( teygen564s.weekly.com)

Η επίπτωση της τρισωμίας που οφείλεται σε μη διαχωρισμό αυξάνεται όσο αυξάνεται η ηλικία της μητέρας (Cocchi G. Etal 2010) (εικ. 6) αλλά είναι ανεξάρτητη της ηλικίας του πατέρα, παρά το γεγονός ότι το 5% των μη διαχωρισμών είναι πατρικής προέλευσης

Ηλικία (χρόνια)	Γέννηση
20	1/1530
25	1/1350
30	1/900
32	1/660
34	1/450
35	1/360
36	1/280
38	1/170
40	1/100
42	1/55
44	1/30

Εικ 6 .Οι πιθανότητες για σύνδρομο Down ανάλογα με την ηλικία της μητέρας που μένει έγκυος.

Σε ένα μικρό ποσοστό (5%) προκύπτει τρισωμία μετά από μετάθεση ενός χρωμοσώματος 21 σε ένα χρωμόσωμα 14 ή σπανιότερα σε ένα χρωμόσωμα 15, 22 ή 21 (εικ 7). Αυτή η περίπτωση του συνδρόμου κληρονομείται κι έτσι ένα ζευγάρι που έχει αποκτήσει ήδη παιδί με σύνδρομο Down λόγω μετάθεσης, έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανιστεί το ίδιο και σε μελλοντική εγκυμοσύνη (Flores-Ramirezetal 2015).



Εικ 7. Καρυότυπος ατόμου με τρισωμία 21(πάνω σειρά) και καρυότυπος ατόμου με τρισωμία λόγω μετάθεσης του χρωμοσώματος 21 στο χρωμόσωμα 14 .(Επίτομη παιδιατρική, Ματσανιώτης Νικόλαος Σ.,Καρπάθιος Θεμιστοκλής Ε.,Νικολαΐδου - Καρπαθίου Πολυξένη 2010 Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας)

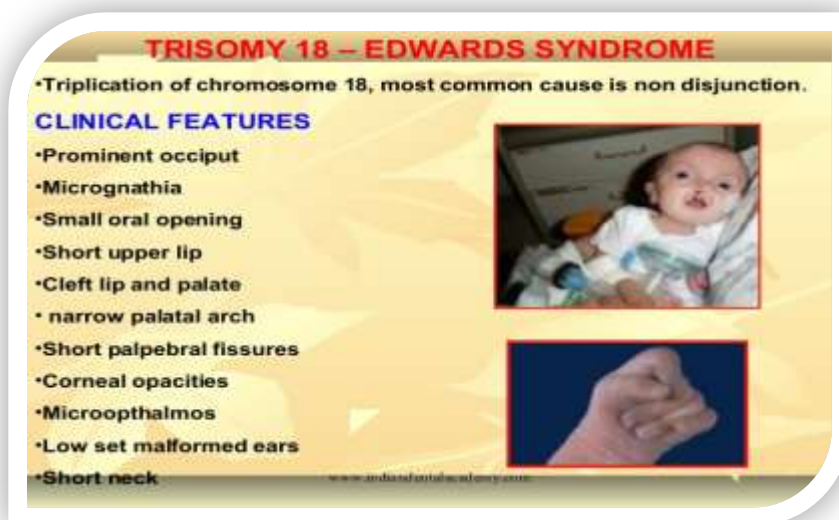
Η πιο σπάνια περίπτωση ,μόλις 1%, είναι ο μωσαϊκισμός στον οποίο ορισμένα από τα κύτταρα του οργανισμού έχουν φυσιολογικό αριθμό χρωμοσωμάτων και ορισμένα εμφανίζουν τρισωμία 21. Αυτό συνήθως προκύπτει από μη σωστό διαχωρισμό των

χρωμοσωμάτων κατά τις κυτταρικές διαιρέσεις μετά τη δημιουργία του ζυγωτού. Ο φαινότυπος στην περίπτωση αυτή είναι συνήθως ηπιότερος της κλασσικής τρισωμίας 21 (Kazemi M et al,2000)

Η εφαρμογή των διαφόρων μεθόδων προγεννητικού ελέγχου περιόρισε σε γενικές γραμμές τη γέννηση παιδιών με τρισωμία 21, αντισταθμίζοντας την τάση παγκοσμίως για αύξηση των περιστατικών, λόγω της αύξησης της ηλικίας των γυναικών που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν (IrvingCetal. 2008 ) αν και αυτό εξαρτάται από την πολιτική κάθε χώρας όσον αφορά τον προγεννητικό έλεγχο (BoydPA et al. 2008).

### **Τρισωμία 18- Σύνδρομο Edwards**

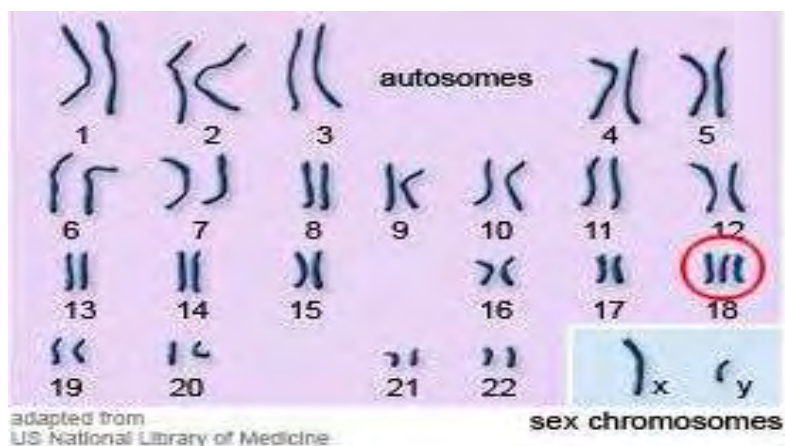
Πρόκειται για ένα σπάνιο σύνδρομο που συνδέεται με σοβαρή αναπηρία. Το σύνδρομο Edwards ή Τρισωμία 18 έχει συχνότητα 1:8000 γεννήσεις και είναι το δεύτερο σε συχνότητα εμφάνισης μετά την τρισωμία 21 (Crideret al 2008 ). Υπολογίζεται δε ότι το 90% των εμβρύων με το σύνδρομο αυτό αποβάλλονται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης ( Morrisetal 2008). Τρισωμία 18 σημαίνει επιπλέον χρωμόσωμα που επηρεάζει τις λειτουργίες του σώματος και προκαλεί συγκεκριμένα χαρακτηριστικά προσώπου. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου περιλαμβάνουν χαμηλό βάρος γέννησης, μικροκεφαλία, με ιδιόμορφο σχήμα κρανίου με προέχων το ινιακό οστό ( Εικ 8) . Στο πρόσωπο παρατηρείται μικρογναθία, σχιστίες, υπερτελορισμός, χαμηλή πρόσφυση των αυτιών με ανώμαλη ελίκωση, και άλλες δυσμορφίες ( Batyetal 1994). Στα άκρα είναι χαρακτηριστικές οι σφιγμένες γροθιές και η εφίπνευση του τρίτου και πέμπτου δακτύλου στο τέταρτο δάκτυλο.



Εικ 8. Κλινικά χαρακτηριστικά ατόμων με σύνδρομο Edwards ( prenataldiagnosis.gr)

Επίσης, πολύ συχνό εύρημα είναι η ιπποποδία (Cereda and Carey 2012). Από τα συστήματα παρατηρείται συγγενής καρδιοπάθεια, ανωμαλίες από τους νεφρούς και από άλλα όργανα (Smith et al 1960). Περίπου 10% των ασθενών ξεπερνούν τον πρώτο χρόνο ζωής και τα παιδιά αυτά παρουσιάζουν σοβαρή νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση (Chen H, 2004). Σε μικρότερο ποσοστό (< 5%) συναντώνται άτομα με τρισωμία 18 αλλά όχι σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού, έχουν δηλαδή ένα είδος μωσαϊκισμού. Στην περίπτωση αυτή ο φαινότυπος των ατόμων ποικίλει και κυμαίνεται από το χαρακτηριστικό φαινότυπο ατόμων με τρισωμία 18 με πρόωρη θνησιμότητα έως και πλήρως φυσιολογικό φαινότυπο ατόμου χωρίς γενετικό πρόβλημα (Ukita et al 1997). Σε ποσοστό μόλις 2% συναντάται ο τύπος της μερικής τρισωμίας 18 στην οποία μόνο ένα κομμάτι του μεγάλου άκρου του χρωμοσώματος 18 είναι παρόν σε τριπλή μορφή.

Η Τρισωμία 18 συσχετίζεται με την προχωρημένη ηλικία της μητέρας στην εγκυμοσύνη σύμφωνα με μια μελέτη που εκπονήθηκε στην Αγγλία και Ουαλία από τους Savva και συνεργάτες (Savva et al 2010) και πιθανότατα αυτό θα επηρεάσει τη συχνότητα εμφάνισης της τρισωμίας συνδυαζόμενο με τη συνεχή αύξηση του μέσου όρου ηλικίας των γυναικών που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν.



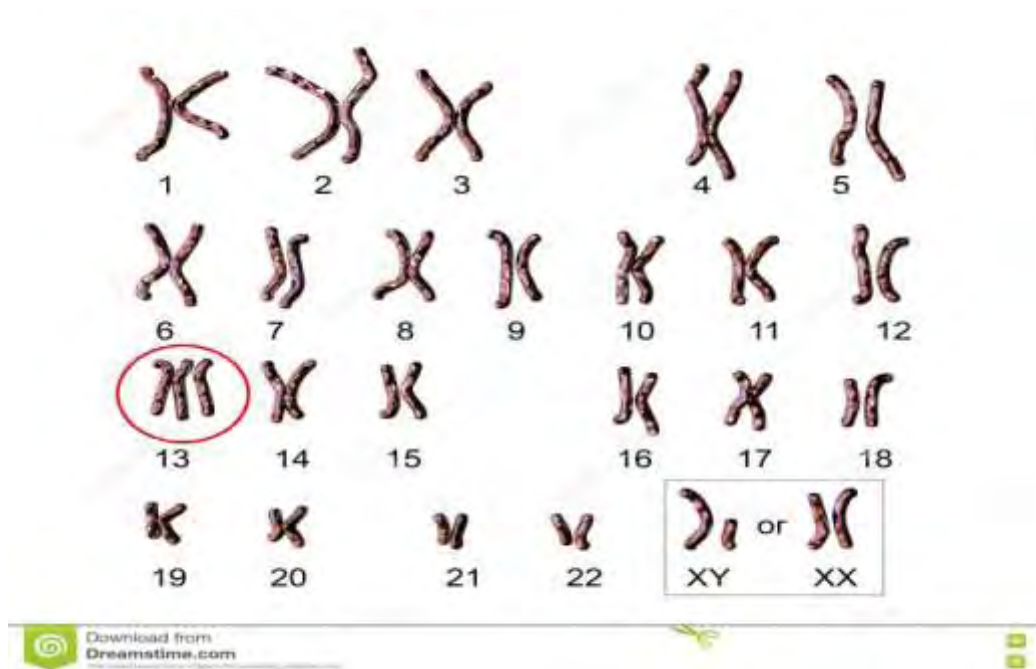
Εικ 9. Καρυότυπος ατόμου με τρισωμία 18 ( US National Library of Medicine)

### Τρισωμία 13-Σύνδρομο Patau

Η Τρισωμία 13 ή αλλιώς Σύνδρομο Patau είναι μια σπάνια χρωμοσωμική διαταραχή κατά την οποία το άτομο γεννιέται με ένα επιπλέον χρωμόσωμα στο 13<sup>ο</sup> ζεύγος. Αποτελεί την Τρίτη στη σειρά πιο συνηθισμένη τρισωμία μετά την τρισωμία 21 και 18. Τα περισσότερα τρισωμικά ζυγωτά αυτού του συνδρόμου, καταλήγουν σε αυθόρμητες αποβολές. Ακόμη και τα παιδιά εκείνα που επιβιώνουν κατά τη γέννηση, έχουν περιορισμένη διάρκεια ζωής (Lyle R, Bena F, 2009). Περίπου το 45% αυτών πεθαίνει μέσα στον πρώτο μήνα ζωής, το 50% πεθαίνει πριν τον έκτο μήνα ζωής, ενώ λιγότερα από 5% μόλις που φτάνουν στην ηλικία των τριών ετών. Το σύνδρομο απαντάται με συχνότητα 1 στις 5.000-8.000 γεννήσεις. Και σε αυτή την περίπτωση, η ηλικία της μητέρας παίζει πολύ σημαντικό ρόλο. Το επιπλέον χρωμόσωμα δημιουργείται συνήθως από μη διαχωρισμό στη μείωση Ι της μητέρας. Ο φαινότυπος της τρισωμίας 13 περιλαμβάνει σοβαρές διαμαρτίες του κεντρικού νευρικού συστήματος, παρατηρείται επίσης καθυστέρηση της ανάπτυξης και σοβαρή διανοητική καθυστέρηση. (Cereda and Carey 2012).



Το μέτωπο είναι κεκλιμένο, υπάρχει υπερτελορισμός και ορισμένες φορές μικροφθαλμία, κολοβώματα στην ίριδα, ενίοτε και απουσία των οφθαλμών.



Εικ 10. Καρυότυπος ατόμου με τρισωμία 13 ( Dreamstime.com)

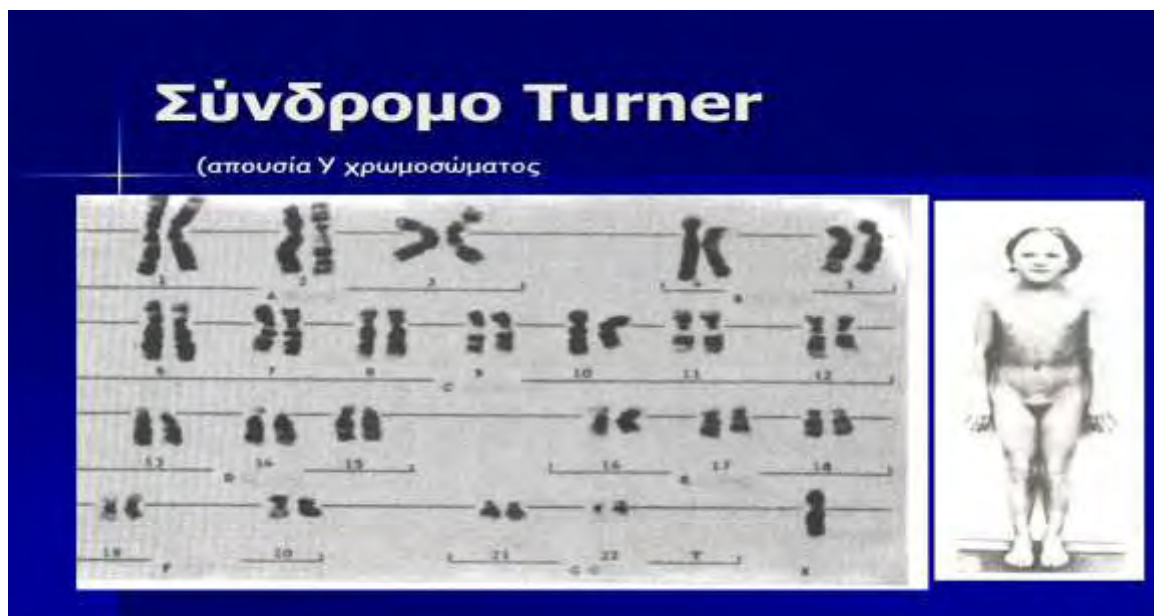
Τα αυτιά εμφανίζουν δυσπλασίες και συχνά τα άτομα αυτά είναι κωφά. Συχνά υπάρχουν λαγώχειλο και λυκόστομα. Τα χέρια και τα πόδια πιθανόν να εμφανίζουν οπισθαξόνια πολυδακτυλία, ενώ τα χέρια κλείνουν σε γροθιά, με το δεύτερο και πέμπτο δάκτυλο να εφίππευουν το τρίτο και το τέταρτο, όπως στην τρισωμία 18. (Driscoll D.A., Gross S.J., 2008). Οι παλάμες έχουν συχνά «πιθήκιες γραμμές». Στα εσωτερικά όργανα παρατηρούνται συνήθως συγγενείς καρδιοπάθειες ειδικών τύπων και ανωμαλίες του ουρογεννητικού συστήματος, μεταξύ των οποίων κρυπορχία στα αγόρια, δίκερως μήτρα και υποπλαστικές ωοθήκες στα κορίτσια και πολυκυστικοί νεφροί. (CeredaandCarey2012). Από όλες αυτές τις ανωμαλίες, χαρακτηριστικές, με μία πρώτη ματιά είναι η συνολική εικόνα του προσώπου με το λαγώχειλο και το λυκόστομα, οι ανωμαλίες των οφθαλμών, η πολυδακτυλία, οι σφιγμένες γροθιές και τα στρεβλά πόδια. Το 75% των περιπτώσεων του συνδρόμου οφείλεται σε τρισωμία του 13 χρωμοσώματος. Ένα ποσοστό 20% οφείλεται σε Robertsonian μετάθεση με το 14 χρωμόσωμα. Η μετατόπιση αυτή δημιουργείται de novo και κληρονομείται σε ποσοστό 5%. (Kazemi M., Salehi M. Kheirollahi M, 2016)

## 2.5 ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΩΝ ΦΥΛΕΤΙΚΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ

### Σύνδρομο Turner (45 XO)

Η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου είναι 1 στα 2500 ζώντα θήλεα. Το 50 % των κοριτσιών με σύνδρομο Turner έχουν 45 χρωμοσώματα με ένα X και οι άλλες περιπτώσεις έχουν ελλείψεις στο βραχύ σκέλος ενός από τα χρωμοσώματα X, ένα ισοχρωμόσωμα το οποίο έχει δύο μακρά σκέλη αλλά κανένα βραχύ ή μια ποικιλία άλλων δομικών ανωμαλιών ( Ford et al 1959, Hall & Gilchrist 2002).

Το σύνδρομο Τέρνερ ή Ούλριχ-Τέρνερ(επίσης γνωστό ως γενετική δυσγένεση) καλύπτει διάφορους όρους,των οποίων η μονοσωμία X(διαγραφή ενός ολόκληρου χρωμοσώματος X) είναι η πιο κοινή. Το σύνδρομο αυτό προκαλείται από ολική ή μερική μονοσωμία του χρωμοσώματος X και πρόκειται για τη συχνότερη μονοσωμία που αναγνωρίζεται σε αποβαλλόμενα έμβρυα (περίπου 20%). Το 60% των αποβολών που συμβαίνουν στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης οφείλεται σε χρωμοσωματικές ανωμαλίες και το 1/5 από αυτές έχει καρυότυπο 45,X . Αυτή η κατάσταση πρωτοπεριγράφηκε το 1938. Η απουσία του σωματίου Barr και η παρουσία ενός μόνο χρωμοσώματος X παρατηρήθηκε το 1954 και η κυτταρογενετική επιβεβαίωση ήρθε το 1959 (Τριανταφυλλίδης & Κουβάτση, 2003).



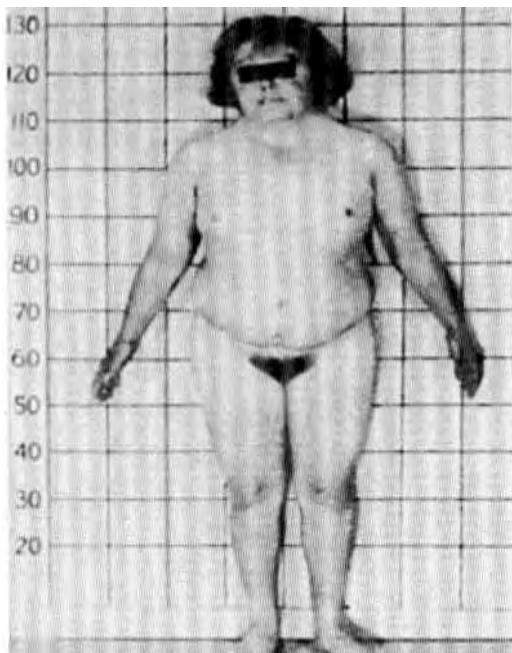
Εικ 11 Καρυότυπος ατόμου με σύνδρομο Turner (Dreamstime.com)

Η ανευπλοειδία αυτή του Χ χρωμοσώματος προκαλεί χαμηλό ανάστημα (Hausler et al 1988) και υπογοναδισμό στα κορίτσια που πάσχουν από το σύνδρομο Turner (BondyCA 2007). Τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά τους περιλαμβάνουν χαμηλό ανάστημα, φαρδύ αυχένα με σχηματισμό αυχενικού πτερυγίου, απομακρυσμένες θηλές από τη μέση γραμμή του θώρακα, στένωση του ισθμού αορτής, μικρές ανωμαλίες από τα άκρα ιδίως τα δάκτυλα των χεριών, (βράχυνση του τέταρτου μετακαρπίου και του τέταρτου μεταταρσίου οστού), ανωμαλίες της ελίκωσης των ώτων που συνήθως είναι προέχοντα καθώς και άλλες φαινοτυπικές ανωμαλίες. Κάποτε παρατηρείται μόνο καθυστέρηση στην ανάπτυξη χωρίς εμφανείς δυσμορφίες. Τα εξωτερικά γεννητικά όργανα των κοριτσιών με σύνδρομο Turner είναι φυσιολογικά θήλεως. (Driscoll D.A., Gross S.J., 2008).

Εντούτοις η απουσία του δεύτερου Χ χρωμοσώματος προκαλεί υποπλασία κόλπου και μήτρας, πρωτοπαθή αμηνόρροια και αποτυχία να εμφανιστούν οι δευτερεύοντες χαρακτήρες του φύλου (Culen et al 2017), εκτός εάν δοθεί θεραπεία υποκατάστασης(εικ 12). Σε αρκετές περιπτώσεις έμβρυα με το σύνδρομο Turner αποβάλλονται αυτόματα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Προγεννητικά μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση της αυχενικής διαφάνειας, ύδρωπας ή και άλλες ανωμαλίες. Η νοητική στέρση δεν είναι συχνό εύρημα στο σύνδρομο Turner (Παπαχρήστου Δ. Ν ,1997, Sybert & McCauley 2004).

Κατά τη γέννηση τα άτομα αυτά εμφανίζουν, συχνά, λεμφοίδημα της ράχης των κάτω άκρων, το οποίο βοηθά στη διάγνωση του συνδρόμου. Επίσης, πολλοί ασθενείς πάσχουν από στένωση αορτής. Το λεμφοίδημα πολλές φορές υπάρχει και κατά την εμβρυική ζωή και προκαλεί κυστικό ύγρωμα (ορατό στο υπερηχογράφημα), στο οποίο οφείλεται η δημιουργία του πτερυγίου του αυχένα που παρατηρείται μετά τη γέννηση. Η νοημοσύνη είναι συνήθως μέση ή υψηλότερη από το μέσο όρο. (Driscoll D.A., Gross S.J., 2008).

Εντούτοις, οι ασθενείς παρουσιάζουν συχνά δυσκολίες στην αντίληψη του χώρου, στην οργάνωση της κίνησης ή στην εκτέλεση λεπτών κινήσεων. Κατά συνέπεια, το μη λεκτικό νοητικό πηλίκο (IQ), δηλαδή ο μη λεκτικός δείκτης νοημοσύνης, να είναι σημαντικά χαμηλότερο του λεκτικού (Thomson & Thomson, 2001).

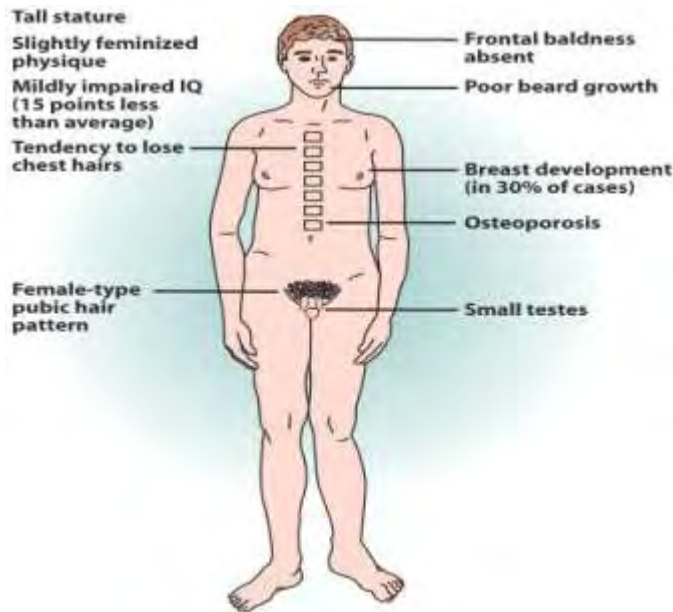


Εικ 12 Φαινοτυπικά χαρακτηριστικά ατόμου με σύνδρομο Turner ([www.thinglink.com](http://www.thinglink.com))

#### **Σύνδρομο Klinefelter (47,XXY)**

Το σύνδρομο Klinefelter (Κλαινεφελτερ) αποτελεί μια χρωμοσωμική ανωμαλία που χαρακτηρίζεται από ελάχιστα έως ανύπαρκτα σπερματοζωάρια στο σπέρμα. Το σύνδρομο Klinefelter εμφανίζεται σε άνδρες στους οποίους ο καρυότυπος είναι XXY αντί XY. Η συχνότητα του συνδρόμου είναι 1 στις 1.000 γεννήσεις αγοριών και 1 στις 300 αποβολές. Ακόμα και αν ο φαινότυπος παρουσιάζεται σχετικά ήπιος, σε σχέση με τον φαινότυπο των αυτοσωματικών τρισωμιών, οι μισές από τις συλλήψεις εμβρύων με καρυότυπο 47,XXY καταλήγουν σε αποβολές (Thomson & Thomson, 2001). Οι ασθενείς έχουν ψηλό ανάστημα με σχετικά μακριά άκρα. Φαίνονται σωματικά φυσιολογικοί μέχρι την εφηβεία, οπότε γίνεται εμφανής ο υπογοναδισμός τους. Οι όρχεις παραμένουν

μικροί, τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου δεν αναπτύσσονται πλήρως και σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται γυναικομαστία σε ποσοστό περίπου 30% (Εικ 13). Οι ασθενείς με σύνδρομο Klinefelter είναι σχεδόν πάντοτε στείροι (Thomson & Thomson, 2001). Παρατηρούνται αυξημένα ποσοστά έλκους στα πόδια, οστεοπόρωσης και καρκίνου του μαστού (Turnpenny & Ellard, 2005).



Εικ 13. Φαινότυπος ατόμου με σύνδρομο Klinefelter ([www.scipwn.wordpress.com](http://www.scipwn.wordpress.com))

Αν και υπάρχουν μεγάλες φαινοτυπικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με αυτή ή και με άλλες ανευπλοειδίες των φυλετικών χρωμοσωμάτων, ακριβώς όπως και στο γενικό πληθυσμό, υφίστανται ορισμένες σταθερές φαινοτυπικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με σύνδρομο Klinefelter και των χρωμοσωματικά φυσιολογικών αντρών. (Driscoll D.A., Gross S.J., 2008). Η βαθμολογία τους σε ορισμένους τύπους ελέγχου του δείκτη νοημοσύνης (IQ) είναι ελαφρά, αλλά σαφώς μειωμένη (περίπου 90). Τα 2/3 των ασθενών έχουν μαθησιακές δυσκολίες, κυρίως δυσλεξία, ενώ μαθησιακές δυσκολίες εμφανίζει λιγότερο από το 1/3 των χρωμοσωματικά φυσιολογικών ατόμων. Η εφηβεία έρχεται στη φυσιολογική ηλικία αλλά το μέγεθος των όρχεων είναι πολύ μικρότερο από τον μέσο όρο. Πολλά από τα αγόρια με το σύνδρομο εμφανίζουν περιορισμένη ψυχοκοινωνική προσαρμογή (Thomson & Thomson, 2001). Πολλά από τα άτομα με το σύνδρομο Klinefelter έχουν ανώμαλη συμπεριφορά, είναι αλκοολικά, επιθετικά και παρουσιάζουν μανιοκαταθλιπτικές κρίσεις. Η μη φυσιολογική συμπεριφορά τους, συχνά

τα οδηγεί σε ιδρύματα για πνευματικά ανάπηρα άτομα. Συνήθως, όμως, τα άτομα με το σύνδρομο ζουν μία ήσυχη και παθητική ζωή (Τριανταφυλλίδης & Κουβάτση, 2003).

Το 15% περίπου των ασθενών με σύνδρομο Klinefelter εμφανίζουν μωσαϊκισμό στον καρυότυπο. Γενικά, οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν ποικίλους φαινοτύπους και ορισμένοι είναι δυνατό να έχουν φυσιολογική ανάπτυξη όρχεων. Ο συχνότερος μωσαϊκός καρυότυπος είναι 46,XY/47,XXY και πιθανόν να προκύπτει από την απώλεια ενός από τα χρωμοσώματα X ενός κυήματος με καρυότυπο 47,XXY κατά τη διάρκεια μίας πρώιμης μεταζυγωτικής διαίρεσης. Οι ασθενείς με σύνδρομο Klinefelter και καρυότυπο 47,XXY διαθέτουν ένα σωματίο Barr, ενώ το ένα από τα δύο χρωμοσώματα X απενεργοποιείται. (Driscoll D.A., Gross S.J., 2008).

#### **Σύνδρομο 47XYY-Jacobs Syndrome men**

Τα άτομα με χρωμοσωματική σύσταση 47,XY<sup>2</sup> είναι φυσιολογικοί άνδρες στους οποίους δεν υπάρχει έκδηλη καμία κλινική ανωμαλία. Για το λόγο αυτό η έκφραση σύνδρομο 47,XY<sup>2</sup> είναι ακατάλληλη για να περιγράψει την κατάσταση αυτή (Τριανταφυλλίδης & Κουβάτση, 2003). Η συχνότητα των παιδιών με χρωμοσωματική σύσταση 47,XY<sup>2</sup> είναι 1 στις 1.000 γεννήσεις αγοριών, γεγονός που την καθιστά μία από τις συχνότερες χρωμοσωματικές ανωμαλίες. Το σφάλμα που οδηγεί σε καρυότυπο XY<sup>2</sup> είναι ο πατρικός μη αποχωρισμός στη μείωση II, από την οποία παράγονται σπερματοζωάρια YY. Αυτό συμφωνεί με την παρατήρηση ότι δεν υπάρχει συσχέτιση της γέννησης αγοριών 47,XY<sup>2</sup> με την ηλικία των γονέων. Στο 10% των περιπτώσεων φαίνεται πως ευθύνεται ο μιτωτικός μη αποχωρισμός. Συγκεκριμένα, στα πρώτα μεταζυγωτικά στάδια της ανάπτυξης θα μπορούσε να δώσει μωσαϊκά έμβρυα 45,X, 47,XY<sup>2</sup> και 47,XXX (Thomson & Thomson, 2001, Τριανταφυλλίδης & Κουβάτση, 2003). Το 1968 ανακοινώθηκε (Jacobs et al., 1968) ότι η αναλογία των αρρένων με XY<sup>2</sup> είναι υψηλότερη στον πληθυσμό των φυλακών ύψιστης ασφαλείας, ειδικότερα μεταξύ ψηλότερων κρατούμενων, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Το 3% περίπου των ανδρών που βρίσκονται σε φυλακές και ψυχιατρεία έχουν καρυότυπο 47,XY<sup>2</sup>, ενώ η

συχνότητα είναι ακόμα μεγαλύτερη (πάνω από 20%) στην ίδια κατηγορία αντρών, αλλά με ύψος μεγαλύτερο από 183cm. Τα παιδιά 47,XYY έχουν δείκτη ευφυΐας λίγο χαμηλότερο από τον μέσο όρο, όχι όμως χαμηλότερο από 70 και οι ενήλικες έχουν χαμηλότερο δείκτη ευφυΐας από ότι ο συνολικός πληθυσμός, ποτέ όμως χαμηλότερο του 70. Μάλιστα σε ορισμένες περιπτώσεις ο δείκτης ευφυΐας φτάνει μέχρι και 145 μονάδες.(Kazemi M., Salehi M. Kheirollahi M,2016)

Στα άτομα με καρυότυπο 47,XYY παρατηρείται φυσιολογική ανάπτυξη των γονάδων και των όρχεων. Επίσης ιστολογική εξέταση των όρχεων έδειξε, ότι παρουσιάζουν κανονική σπερματογένεση. Έτσι, οι άνδρες 47,XYY είναι γόνιμοι και στις περισσότερες περιπτώσεις οι απόγονοί τους είναι φυσιολογικοί (Thomson & Thomson, 2001, Τριανταφυλλίδης & Κουβάτση, 2003).

### Τρισωμία XXX

Η τρισωμία X, καθώς και τα σπανιότερα σύνδρομα της τετρασωμίας X (48,XXXX) και της πεντασωμίας X (49,XXXXX) αποτελούν για τις γυναίκες τα αντίστοιχα του συνδρόμου Klinefelter. Η συχνότητα των νεογέννητων κοριτσιών με χρωμοσωματική σύσταση 47,XXX είναι 1 στις 1.000 γεννήσεις. Οι γυναίκες 47,XXX δεν έχουν ανώμαλο φαινότυπο. Το μέσο ύψος τους είναι μερικά εκατοστά μεγαλύτερο από το μέσο ύψος των γυναικών με χρωμοσωματική σύσταση 46,XX. (Pont-Kingdon G, Lyon E,2003)

Τα άτομα αυτά βρίσκονται 2-10 φορές συχνότερα στα ιδρύματα για ψυχωτικά άτομα και συχνά παρουσιάζουν επιληψία. Μπορεί, λοιπόν, να συμπεράνει κανείς ότι σε μερικά άτομα με τρισωμία X μπορεί να υπάρχει κάποια διαταραχή στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η πάθηση αυτή πρέπει να είναι πρωτογενής, γιατί σε ηλικία 4-8 χρονών τα άτομα 47,XX έχουν δείκτη νοημοσύνης χαμηλότερο κατά δέκα μονάδες από τον μέσο όρο, τα ενήλικα, όμως, άτομα έχουν φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική ευφυΐα και σχεδόν κανονική συμπεριφορά. Συχνά, οι γυναίκες 47,XXX έχουν καθυστερημένη έναρξη έμμηνων, ολιγομηνόρροια, αμηνόρροια, πρωτογενή ή δευτερογενή στειρότητα και διακοπή των έμμηνων σε νεαρή ηλικία.( Lee J, Stanley JR,2005)

Παρόλα αυτά, οι περισσότερες γυναίκες 47,XXX έχουν φυσιολογική σεξουαλική ζωή, γονιμότητα και αποκτούν παιδιά. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι τα παιδιά αυτά δεν παρουσιάζουν ανευπλοειδία. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι υπάρχει κάποιος μηχανισμός, που είτε παρεμποδίζει τη δημιουργία ανευπλοειδών γαμετών ή δεν τους επιτρέπει να γονιμοποιηθούν. Στα κύτταρα 47,XXX δύο από τα X χρωμοσώματα απενεργοποιούνται και αντιγράφονται καθυστερημένα, όπως φαίνεται από την ύπαρξη δύο σωματίων Barr. Ο κύριος μηχανισμός της δημιουργίας του καρυότυπου 47,XXX πιστεύεται ότι είναι ο μη αποχωρισμός στην πρώτη μειωτική διαίρεση της μητέρας. (Otter, M., Schrande-Stumpel, C. T, 2005)

Το συμπέρασμα αυτό βασίζεται στο ότι η μέση ηλικία των γονέων με κορίτσια που έχουν τρία χρωμοσώματα X είναι μεγαλύτερη από ότι η αντίστοιχη του γενικού πληθυσμού.

### Τριπλοειδία και τετραπλοειδία

Εκτός από τον διπλοειδή ( $2n$ ) αριθμό που αποτελεί χαρακτηριστικό των φυσιολογικών σωματικών κυττάρων, αναφέρονται σποραδικά δύο ευπλοειδείς χρωμοσωματικοί τύποι, ο τριπλοειδής ( $3n$ ) και ο τετραπλοειδής ( $4n$ ). Η τριπλοειδία και η τετραπλοειδία έχουν παρατηρηθεί κυρίως σε έμβρυα, αν και έχουν γεννηθεί ζωντανά κάποια τριπλοειδή άτομα, τα οποία, όμως, έζησαν λίγο. Η τριπλοειδία είναι πιθανώς αποτέλεσμα αποτυχίας μίας από τις διαιρέσεις ωρίμανσης του ωαρίου ή συνηθέστερα του σπερματοζωαρίου. Η φαινοτυπική έκφραση του τριπλοειδούς καρυότυπου εξαρτάται από την προέλευση της πρόσθετης σειράς χρωμοσωμάτων. (Otter, M., Schrande-Stumpel, C. T, 2005). Όταν η επιπλέον σειρά προέρχεται από τον πατέρα, ο πλακούντας είναι κατά κανόνα ανώμαλος και το έμβρυο χαρακτηρίζεται ως μερική υδατιδόμορφη μύλη (μάζα). Όταν η επιπλέον σειρά είναι μητρικής προέλευσης, τα έμβρυα αποβάλλονται σε πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης. Τα τετραπλοειδή είναι πάντοτε 92,XXXX ή 92,XXYY, πράγμα που σημαίνει ότι η τετραπλοειδία οφείλεται σε αποτυχία ολοκλήρωσης κάποιας πρώιμης αυλακωτής διαίρεσης του ζυγωτού (Thomson & Thomson, 2001).



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>

### ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο προγεννητικός έλεγχος είναι το σύνολο των εξετάσεων, που γίνονται κατά τη διάρκεια της κύησης, με σκοπό να αποκαλυφθούν σοβαρές κυρίως γενετικές παθήσεις στο έμβρυο, που συμβαίνουν με μία γενική συχνότητα περίπου 1/20 κυήσεις([www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org)) . Ο προγεννητικός έλεγχος αφορά:

- ❖ τον έλεγχο της ομαλής εξέλιξης της κύησης ως προς τη μητέρα και το έμβρυο και τις αντίστοιχες εξετάσεις ρουτίνας που γίνονται για το σκοπό αυτό
- ❖ τη διάγνωση σοβαρών διαπλαστικών ανωμαλιών του εμβρύου, με τη χρήση υπερήχων
- ❖ την εκτίμηση κινδύνου πιθανών γενετικών βλαβών, κυρίως χρωμοσωματικών ανωμαλιών, όπως π.χ. το σύνδρομο Down, κυρίως στο 1ο τρίμηνο της κύησης, με την συνεκτίμηση υπερηχογραφικών δεικτών, όπως της αυχενικής διαφάνειας και βιοχημικών δεικτών στο αίμα της μητέρας, που είναι για το 1ο τρίμηνο η PAPP-a και β-hCG (Nicolaides KH,2004)
- ❖ τη διάγνωση χρωμοσωματικών ανωμαλιών, όπως π.χ. το σύνδρομο Down κι άλλες χρωμοσωματικές ανωμαλίες
- ❖ τη διάγνωση γενετικών νοσημάτων που οφείλονται σε μεταλλάξεις γονιδίων, με απευθείας ανάλυση του γενετικού υλικού.

#### 3.1 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ

Τα σημαντικότερα κριτήρια για προγεννητική διάγνωση είναι τα εξής:

**1. Προχωρημένη ηλικία της μητέρας:** Στης περίπτωση που δεν υπάρχει προηγούμενο ιστορικό χρωμοσωματικής ανωμαλίας, τότε μόνο στις προχωρημένες ηλικίες ο κίνδυνος απόκτησης εμβρύου με χρωμοσωματική ανωμαλία, υπερβαίνει τον κίνδυνο αποβολής

εξαιτίας της εξέτασης. Το κατώτερο όριο ηλικίας ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων κέντρων γενετικής, αλλά συνήθως είναι μεγαλύτερο από τα 33 χρόνια. ( Lee J, Stanley JR,2005)

**2. Προηγούμενο παιδί με de novo χρωμοσωματική ανωμαλία:** Οι γονείς ενός παιδιού με χρωμοσωματική ανωμαλία, ακόμα και αν έχουν φυσιολογικό καρυότυπο, έχουν μεγάλη πιθανότητα να αποκτήσουν παιδί με την ίδια χρωμοσωματική ανωμαλία. Ο μωσαϊκισμός των γονέων είναι μία πιθανή εξήγηση για τον αυξημένο κίνδυνο.

**3. Ύπαρξη δομικής χρωμοσωματικής ανωμαλίας σε έναν από τους δύο γονείς:** Στην περίπτωση αυτή, ο κίνδυνος απόκτησης παιδιού με χρωμοσωματική ανωμαλία είναι περίπου 20%.(Kazemi M., Salehi M. Kheirollahi M,2016)

**4. Οικογενειακό ιστορικό γενετικής ανωμαλίας, η οποία μπορεί να διαγνωσθεί ή να αποκλεισθεί με βιοχημική ανάλυση ή ανάλυση του DNA:** Οι περισσότερες από αυτές τις διαταραχές προκαλούνται από μονογονιδιακές βλάβες και έχουν κίνδυνο επανεμφάνισης 25-50%, στα αδέλφια των προσβεβλημένων παιδιών. Στην ίδια κατηγορία ανήκουν οι περιπτώσεις στις οποίες οι γονείς έχουν διαγνωστεί ως φορείς, από έλεγχο διαλογής του πληθυσμού.( Pont-Kingdon G, Lyon E,2003)

**5. Οικογενειακό ιστορικό συνδεδεμένης με το X διαταραχής,** για την οποία δεν υπάρχει ειδικός διαγνωστικός έλεγχος: Όταν δεν υπάρχει εναλλακτική μέθοδος, οι γονείς μπορούν να χρησιμοποιήσουν τον καθορισμό του φύλου του 58 εμβρύου για να πάρουν την απόφαση να συνεχίσουν ή να τερματίσουν την εγκυμοσύνη.

**6. Κίνδυνος για την ύπαρξη ατέλειας του νευρικού σωλήνα:** Οι συγγενείς πρώτου και δεύτερου βαθμού πασχόντων από ατέλειες του νευρικού σωλήνα, πρέπει να κάνουν προγεννητικό έλεγχο επειδή διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αποκτήσουν παιδί με τέτοιου είδους ατέλεια. Επίσης, προγεννητική διάγνωση μπορεί να γίνει όταν υπάρχει ιστορικό αποβολών ή υπογονιμότητας, αυξημένος κίνδυνος στο βιοχημικό έλεγχο πρώτου και δεύτερου τριμήνου (Papp-A, τριπλό τεστ), ή όταν υπάρχει κάποιο υπερηχογραφικό εύρημα, που υποδεικνύει ότι υπάρχει κάποια χρωμοσωματική ανωμαλία. Τέλος, μπορεί να γίνει προγεννητική διάγνωση, ύστερα από επιθυμία των γονέων, λόγω άγχους (Thomson & Thomson, 2001)

### **3.2 ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ**

#### **❖ Υπερηχογραφία**

- ❖ Η πιο σημαντική τεχνική προγεννητικής διάγνωσης, που προηγείται των επεμβατικών τεχνικών, είναι η οπτική παρατήρηση του εμβρύου με το υπερηχογράφημα. Η απεικόνιση του εμβρύου με υπερήχους, πέραν της δυνατότητας καθορισμού του φύλου στις πρώτες εβδομάδες της κύησης (υπέρηχος α' τριμήνου), αποτελεί ένα επαναστατικό εργαλείο στα χέρια των ειδικών ιατρών. (Nicolaides KH,2004). Επιτρέπει την ανίχνευση ανατομικών βλαβών, όπως ο ανοιχτός νευρικός σωλήνας, ανωμαλιών του σκελετού και των άκρων, του θώρακα και του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος, της καρδιάς, του προσώπου, του ουρογεννητικού και γαστρεντερικού συστήματος, καθώς και πιθανή ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Πολλές υπερηχογραφικές ενδείξεις, έχουν συσχετιστεί με σύνδρομο και άλλες χρωμοσωματικές ανωμαλίες. Για παράδειγμα, αυξημένη αυχενική διαφάνεια (μεγαλύτερη από 2mm σε πάχος) είναι ενδεικτική τρισωμίας 21. Επίσης, το κυστικό ύγρωμα έχει συσχετισθεί με το σύνδρομο Turner, αλλά και πολλές τρισωμίες. (Nicolaides KH,2004).

Η δυνατότητα ανίχνευσης συγγενών ανωμαλιών, ανέρχεται στο 40%, περίπου, και εξαρτάται από την ποιότητα του μηχανήματος και την εμπειρία του ιατρού (Canarathy et al., 2004, Ndumbe et al, 2008).

#### **❖ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΑΠΟ ΤΟΝ ΟΡΟ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ**

1. ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΡΩΤΟΥ ΤΡΙΜΗΝΟΥ. Ο ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΗΛΙΚΙΑ

Η προσπάθεια πρώιμης ανίχνευσης γυναικών που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ώθησε την έρευνα στην εύρεση δοκιμασιών που θα γινόταν στο πρώτο τρίμηνο. Η μητρική ηλικία άνω των 35 ετών ως μέθοδος ελέγχου μπορεί να ανιχνεύσει το 30% των περιπτώσεων με Down για 5% ψευδώς θετικά.

## 2. ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΡΩΤΟΥ ΤΡΙΜΗΝΟΥ

- ❖ Η αυχενική διαφάνεια ως μέθοδος ελέγχου, έχει συνολική ευαισθησία ανίχνευσης για το Down 77% και 4% ψευδώς θετικά. Η μέτρηση του PAPP-A και της b-hCG έχει πιθανότητα εντοπισμού για το Down 60% και 5% ψευδώς θετικά. Η μέτρηση του PAPP-A, της b-hCG και της inhibin-A, έχει πιθανότητα εντοπισμού για το Down 68% και 5% ψευδώς θετικά. (Nicolaides KH, 2004).

## 3. ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΡΩΤΟΥ ΤΡΙΜΗΝΟΥ

Ο συνδυασμός της αυχενικής διαφάνειας με την μέτρηση του PAPP-A και της b-hCG έχει πιθανότητα εντοπισμού για το Down 90% για 5% ψευδώς θετικά. Ο συνδυασμός της αυχενικής διαφάνειας με την μέτρηση του PAPP-A και της b-hCG, της F-E3 και της inhibin-A, έχει πιθανότητα εντοπισμού για το Down 94% για 5% ψευδώς θετικά.

Η ανάστροφη ροή στον φλεβώδη πόρο και η χρησιμοποίηση του ρινικού οστού, μαζί με την αυχενική διαφάνεια την μέτρηση του PAPP-A και την b-hCG, ανεβάζει την πιθανότητα στο 97% για 5% ψευδώς θετικά. (Kazemi M., Salehi M. Kheirollahi M, 2016)

## 4. ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟΥ ΤΡΙΜΗΝΟΥ

Η μέτρηση της b-hCG, της F-E3 και της A-FP σε συνδυασμό με την ηλικία της μητέρας (κάτω των 35), ονομάζεται τριπλό τεστ, γίνεται την 16η εβδομάδα της κύησης, και μπορεί να ανιχνεύσει το 59% του συνδρόμου Down για 5% ψευδώς θετικά και το 85% για 9.3% ψευδώς θετικά. Ακόμα και σήμερα είναι η προτεινόμενη δοκιμασία για εγκύους κάτω των

35 ετών. Ο συνδυασμός των ανωτέρω ορμονών με την inhibin- A, ονομάζεται τετραπλό τεστ, εφαρμόζεται σε πολλά κέντρα και μπορεί να ανιχνεύσει το 70% του συνδρόμου Down για 5% ψευδώς θετικά.

#### 5. ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟΥ ΤΡΙΜΗΝΟΥ

Επίσης τόσο το τριπλό τεστ, όσο και το τετραπλό τεστ λόγω της περιεχόμενης A-FP μπορεί να ανιχνεύσει τα έμβρυα εκείνα με ανοικτές βλάβες του νωτιαίου σωλήνα σε ποσοστό που αγγίζει το 80% ,πράγμα που δεν συμβαίνει με τις άλλες δοκιμασίες. Οι μείζονες και ελάσσονες ανατομικές διαταραχές του εμβρύου που ανιχνεύονται στο υπερηχογράφημα β - επιπέδου, από τη 19-22 εβδομάδα κύησης, όπως ατρησία δωδ /λου, καρδιακές ανωμαλίες, κύστες χοριοειδών πλεγμάτων, κοντό μηριαίο, αύξηση αυχενικής πτυχής, αυξάνει κάθετα την πιθανότητα συγγενών ανωμαλιών η απουσία τους δε την ελαττώνει κατά τουλάχιστον 70% .

#### ❖ Παρακέντηση του ομφάλιου λώρου

Η παρακέντηση του ομφάλιου λώρου είναι μία διαδικασία λήψης εμβρυϊκού αίματος απευθείας από τον ομφάλιο λώρο, με τη βοήθεια υπερήχων. Και αυτή η τεχνική έχει κάποιο ποσοστό κινδύνου για αποβολή του εμβρύου. Η λήψη του αίματος γίνεται μετά την 24 εβδομάδα κύησης. (Gouas L., Goumy C., Veronese L., Tchirkov A., Vago P., 2008).

Η τεχνική αυτή χρησιμοποιείται όταν είναι απαραίτητο ένα γρήγορο αποτέλεσμα, στην περίπτωση κατά την οποία η υπερηχογραφική εξέταση έδειξε κάποια εμβρυϊκή ανωμαλία, όταν η καλλιέργεια κυττάρων αμνιακού υγρού έχει αποτύχει ή όταν είναι χρήσιμο να μελετηθεί και άλλος τύπος ιστού του εμβρύου (π.χ. περιπτώσεις μωσαϊκισμού, για να διαπιστωθεί εάν ο 60 μωσαϊκισμός είναι περιορισμένος σε έναν μόνο ιστό ή απαντάται και σε άλλους τύπους) (Thomson & Thomson, 2001).

## ❖ Αμνιοπαρακέντηση

**Η Αμνιοπαρακέντηση** αποτελεί ένα διαγνωστικό επεμβατικό τεστ που ανήκει **στον προγεννητικό έλεγχο**.(www.pubmed.gr) Με την συγκεκριμένη μέθοδο, οι ειδικοί διαπιστώνουν αν υπάρχει κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία στο έμβρυο, όπως το σύνδρομο Down ή ανωμαλίες στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Το αμνιακό υγρό περιβρέχει το αναπτυσσόμενο έμβρυο, κατά τη διάρκεια της πρώτης φάσης της κύησης.



Εικ 14. Σχηματική απεικόνιση της αμνιοπαρακέντησης (Antonarakis S.E.,2001)

Μέσα σε αυτό το υγρό βρίσκονται κύτταρα που αποτίπνουν από το εμβρυϊκό δέρμα και τις επιθηλιακές επικαλύψεις του γαστρεντερικού και αναπνευστικού συστήματος και της ουρογεννητικής οδού. Αργότερα κατά την κύηση, ο όγκος του αμνιακού υγρού αυξάνεται, και το βασικό συστατικό του είναι τα εμβρυϊκά ούρα. Η υπερηχογραφία διευκολύνει τη διαδικασία, με την εκ των προτέρων επιβεβαίωση της ηλικίας κύησης και την περιγραφή της θέσης του εμβρύου και του πλακούντα (Thomson & Thomson, 2001, Tumpenny & Ellard, 2005). Στην αμνιοπαρακέντηση μία βελόνα εισέρχεται διακοιλιακά στην αμνιακή κοιλότητα και λαμβάνεται με σύριγγα δείγμα αμνιακού υγρού (15-20ml περίπου) για διαγνωστική ανάλυση(καρυότυπος). (Antonarakis S.E.,2001). Οι επιπλοκές που σχετίζονται με την αμνιοπαρακέντηση είναι σχετικά μικρές. Σε αυτές περιλαμβάνονται η μόλυνση ή ο τραυματισμός τόσο της μητέρας όσο και του κυοφορούμενου εμβρύου,

καθώς και ο κίνδυνος αποβολής του εμβρύου. Όταν η αμνιοπαρακέντηση γίνεται από την 16 μέχρι την 20 εβδομάδα κύησης, και από έμπειρο γιατρό, ο κίνδυνος αποβολής είναι 0.3. Όταν η αμνιοπαρακέντηση γίνει από την 12 μέχρι και την 15 εβδομάδα κύησης, ο κίνδυνος για αποβολή μπορεί να φτάσει μέχρι και το 2%.

#### ❖ Δειγματοληψία χοριακών λαχνών (Chorionic villus sampling/ CVS)

Η Λήψη χοριακών λαχνών, αλλιώς Λήψη (ή βιοψία) τροφοβλάστης και διεθνώς CVS (Chorionic Villus Sampling) είναι επεμβατική μέθοδος για την προγεννητική διάγνωση ορισμένων νόσων του εμβρύου. ([www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org))

Η εξέταση διενεργείται μεταξύ 10ης και 15ης εβδομάδας κυήσεως και συνίσταται σε λήψη χοριακών λαχνών του πλακούντα από την περιοχή πρόσφυσής του στο τοίχωμα της μήτρας.

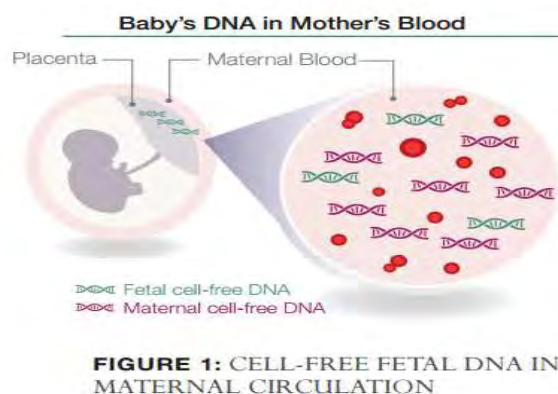
Κατά τη δειγματοληψία χοριακών λαχνών αναρροφάται τροφοβλαστικός ιστός, από την περιοχή των λαχνών του χορίου, διατραχηλικά ή διακοιλιακά. Οι χοριακές λάχνες προέρχονται από την τροφοβλάστη, το εξωτερικό εμβρυϊκό τμήμα της βλαστοκύστης. Το κυριότερο πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι επιτρέπει να δίνονται τα αποτελέσματα της διάγνωσης σε πρώιμο στάδιο της εγκυμοσύνης. Διαγνωστικά λάθη μπορούν να γίνουν λόγω της επιμόλυνσης με μητρικά κύτταρα (Warner, 2005). Διαγνωστικά λάθη μπορούν, επίσης, να γίνουν εξ' αιτίας του περιορισμένου μωσαϊκισμού του πλακούντα. Παρόλο που το έμβρυο και ο πλακούντας προέρχονται από το ίδιο προγονικό κύτταρο, ο λαχνικός ιστός δεν αντιπροσωπεύει πάντα τον εμβρυϊκό γενότυπο (Karkut et al., 1985).

#### ❖ Ελεύθερο εμβρυϊκό DNA (Cell free-fetal DNA)

Πρόκειται για ένα εξαιρετικά καλό και χρήσιμο εργαλείο όταν χρησιμοποιείται σωστά, εξαιρετικά επικίνδυνο όμως όταν προσφέρεται χωρίς να τηρούνται οι απαραίτητες προϋποθέσεις. (Chen C.P., Chern S.R., Wang W., 2001)

Έχει ανακαλυφθεί ότι **ένα δείγμα αίματος** που λαμβάνεται από τη μητέρα μετά τη 10η εβδομάδα κύησης, περιλαμβάνει σε 5 – 10% ποσοστό αίμα από το έμβρυο. Έτσι μπορούμε πλέον με σιγουριά και εξελιγμένες μεθόδους μοριακής ανάλυσης να ανιχνεύσουμε:

<b>Σύνδρομο Down</b>	σε	ποσοστό	>99%
<b>Σύνδρομο Edward's</b>	σε	ποσοστό	97%
<b>Σύνδρομο Patau</b>	σε	ποσοστό	92%
Το φύλο του εμβρύου προαιρετικά			



Εικ 15. Απεικόνιση της κυκλοφορίας του ελεύθερου από κύτταρα εμβρυϊκού DNA στη μητρική ροή αίματος ([www.scholar.gr](http://www.scholar.gr))

Το ελεύθερο από κύτταρα εμβρυϊκό DNA (cffDNA) είναι εμβρυϊκό DNA που κυκλοφορεί ελεύθερα στη μητρική ροή του αίματος. (Kazemi M., Salehi M. Kheirollahi M, 2016)

Μπορεί να δειγματοληφθεί με φλεβοκέντηση στη μητέρα. Η ανάλυση του cffDNA παρέχει μια μέθοδο μη επεμβατικής προγεννητικής διάγνωσης και ελέγχου.

Το κυτταρικό ελεύθερο εμβρυϊκό DNA ρίχνει το αίμα της μητέρας. Το cffDNA προέρχεται από τους τροφοβλάστες που αποτελούν τον πλακούντα. Ο μέσος όρος 11% -13,4% του DNA χωρίς κύτταρα στο μητρικό αίμα είναι εμβρυϊκής προέλευσης, αν και αυτό ποικίλλει ευρέως μεταξύ των ασθενών. ([www.scholar.gr](http://www.scholar.gr)) Το εμβρυϊκό DNA κατακερματίζεται και εισέρχεται στη μητρική κυκλοφορία του αίματος μέσω της αποβολής των μικροσωματιδίων του πλακούντα στο μητρικό αίμα. Μελέτες έχουν δείξει ότι το cffDNA μπορεί να παρατηρηθεί αρχικά ήδη από την 7η εβδομάδα κύησης και η ποσότητα του cffDNA αυξάνεται με την πρόοδο της εγκυμοσύνης. (Gouas L., Goumy C., Veronese L.,



Tchirkov A., Vago P., 2008). Το cffDNA μειώνεται γρήγορα μετά τη γέννηση του μωρού, έτσι ώστε να μην είναι πλέον ανιχνεύσιμο στο μητρικό αίμα περίπου 2 ώρες μετά τη γέννηση. Τα θραύσματα cffDNA είναι σημαντικά μικρότερα από τα μητρικά θραύσματα DNA στην κυκλοφορία του αίματος, με θραύσματα cffDNA μεγέθους περίπου 200bp (ζεύγη βάσεων). Πρόκειται για μια ασφαλή δοκιμασία χωρίς κίνδυνο αποβολής. [www.uptoda \(te.gr\)](http://www.uptoda.te.gr). Έχει μεγάλη ακρίβεια (>99%) αλλά μικρότερη της αμνιοπαρακέντησης (100%) και γι αυτό δεν πρόκειται για διαγνωστική δοκιμασία. Έχει μεγάλη διαγνωστική ακρίβεια αφού μπορεί να διαγνώσει >99% των μωρών με σύνδρομο Down, 97% των μωρών με Τρισωμία 18 και 92% των μωρών με Τρισωμία 13.

#### ❖ Μέθοδοι ταχείας προγεννητικής διάγνωσης

Μέχρι πρότινος, ο προγεννητικός έλεγχος χρωμοσωματικών ανωμαλιών ήταν εφικτός μετά από καλλιέργεια των εμβρυϊκών κυττάρων. Η μέθοδος αυτή αν και εξαιρετικά αξιόπιστη είναι χρονοβόρα καθώς απαιτείται πολυήμερη καλλιέργεια των κυττάρων, προκειμένου να προκύψει ο καρυότυπος του εμβρύου (Shaffer et al., 2007). Η διαγνωστική ακρίβεια του κλασσικού κυτταρογεννητικού ελέγχου έχει εκτιμηθεί σε 99,4-99,8% για το αμνιακό υγρό και σε 97,5-99,6% για τις χοριακές λάχνες (Hahnemann, Vejerslev, 1997). Παρόλο που με την κλασσική κυτταρογενετική μπορούν να βρεθούν οι ανευπλοειδίες και πολλές χρωμοσωματικές ανωμαλίες, δεν μπορούν να ανιχνευθούν αναδιατάξεις μικρότερες των 5-10Mb. Επιπρόσθετα, με την μικροσκοπική ανάλυση των χρωμοσωμάτων δε μπορούν να ταυτοποιηθούν τα χρωμοσώματα δείκτες και δε μπορούν να ανιχνευτούν οι μικρές αναδιατάξεις των υποτελομερικών περιοχών (Knight, Flin, 2004). Τέλος, ένα σημαντικό μειονέκτημα της κλασσικής κυτταρογενετικής ανάλυσης είναι ότι για να αναλυθεί ο καρυότυπος, πρέπει να προηγηθεί καλλιέργεια των κυττάρων για 10 περίπου μέρες (Shaffer, Bui, 2007). Σήμερα, εφαρμόζονται νέες μέθοδοι και τεχνικές, για τη γρήγορη διάγνωση των πιο κοινών αριθμητικών χρωμοσωματικών ανωμαλιών, που συμπεριλαμβάνουν τα χρωμοσώματα 21, 18, 13 και τα φυλετικά χρωμοσώματα X και Y:

#### ❖ η μέθοδος FISH

- ❖ η μέθοδος QF-PCR
- ❖ η μέθοδος MLPA

Με τις μεθόδους ταχείας προγεννητικής διάγνωσης, είναι δυνατόν να έχουμε ένα γρήγορο πρώτο αποτέλεσμα σε 24-48 ώρες μετά τη λήψη των εμβρυϊκών κυττάρων, με αξιοπιστία 98%.

Η ταχεία προγεννητική διάγνωση είναι ιδιαίτερα πολύτιμη σε περιπτώσεις όπου έχει διαπιστωθεί αυξημένος κίνδυνος κατά το βιοχημικό ή υπερηχογραφικό έλεγχο.

Θα πρέπει να τονισθεί ότι οι μέθοδοι αυτοί συμπληρώνουν και δεν αντικαθιστούν τον κυτταρογενετικό έλεγχο του εμβρύου, κατά τον οποίο μελετώνται όλα τα χρωμοσώματα για πιθανές αριθμητικές ή δομικές ανωμαλίες. (Antonarakis S.E.,2001).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>**

### **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ**

#### **4.1 ΥΛΙΚΟ ΕΡΕΥΝΑΣ**

Η παρούσα έρευνα πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, συγκεκριμένα στο εργαστήριο κυτταρογενετικής, γυναικολογική, νεογνολογική, παιδιατρική κλινική. Αφορά έμβρυα, νεογνά και παιδιά που γεννήθηκαν ή φέρουν σύνδρομο, ανάλογα των φαινοτυπικών τους χαρακτηριστικών και με την ανάλυση του καρυότυπου τους δίνεται και επισήμως ο χαρακτηρισμός της κάθε χρωμοσωμιακής ανωμαλίας.

Σύμφωνα με τα στοιχεία που συλλέχθηκαν από το εργαστήριο κυτταρογενετικής την χρονική περίοδο 24/12/2012 έως 11/05/2017 καταγράφηκε μικρός αριθμός εμβρύων που καλλιιεργήθηκε καθώς το υλικό ήταν ακατάλληλο για ανάλυση. Η καταγραφή χρονολογικά ξεκινάει από τις 02/01/2012 έως 02/05/2017 για τα περιστατικά των παιδιών που εξετάστηκαν στην παιδιατρική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας και από τις 02/01/2012 έως 28/03/2017 για τα νεογνά που γεννήθηκαν με χαρακτηριστικά που παραπέμπουν σε κάποιο σύνδρομο.

#### **4.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ**

Για την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής έρευνας χρειάστηκε να γίνει επαφή με συγκεκριμένα άτομα και επίσκεψεις σε συγκεκριμένες κλινικές, ώστε να γίνει ορθή καταγραφή των χρωμοσωμιακών ανωμαλιών σε έμβρυα, νεογνά και παιδιά. Η έναρξη έγινε από το εργαστήριο κυτταρογενετικής του Π.Π.Γ.Ν.Λ και συγκεκριμένα από την διευθύντρια του εργαστηρίου, την κυρία Τσέζου, ύστερα από παραίνεση του καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας, τον κύριο Δαπόντε. Από αυτή έγινε ενημέρωση για τον τρόπο καταγραφής των αποτελεσμάτων στο αρχείο του εργαστηρίου και παραχώρηση

του δικαιώματος καταγραφής των στοιχείων αυτού, τα αποτελέσματα που αφορούσαν την ανάλυση καρυοτύπου αίματος και ιστών από έμβρυα, νεογνά και παιδιά κατά την πενταετία 2012-2017. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε επίσκεψη στην Παιδιατρική Κλινική του Π.Π.Γ.Ν.Λ, όπου έγινε συνάντηση με την επίκουρο καθηγήτρια Παιδιατρικής, κυρία Γριβέα, η οποία κατόπιν ενημέρωσης έδωσε την άδεια χρήσης του ηλεκτρονικού αρχείου της κλινικής, ώστε να γίνει ταύτιση των αποτελεσμάτων των καρυοτύπων με το ιστορικό των προς εξέταση παιδιών. Η παιδίατρος κυρία Μιχούλα βοήθησε σημαντικά στην ταυτοποίηση αυτών των στοιχείων. Η ίδια γραμμή ακολουθήθηκε και στην Νεογνολογική Κλινική, όπου με την άδεια της διευθύντριας της κυρίας Γαϊτανά και τη σημαντική βοήθεια της ειδικευόμενης νεογνολόγου κυρίας Καφέ έγινε συλλογή των όποιων δεδομένων ήταν δυνατό από τα στοιχεία που είχαν στην διάθεσή τους για τα νεογνά που παραπέμφθηκαν για ανάλυση καρυοτύπου. Τέλος, κατόπιν αδείας του καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας κ. Δαπόντε, έγινε προσπάθεια συλλογής πληροφοριών από το αρχείο της Γυναικολογικής κλινικής για περιστατικά που χρειάστηκε να γίνει κυτταρογενετικός έλεγχος. Στη συνέχεια και αφού έγινε η συγκέντρωση όλων των στοιχείων που χρειαζότανε από τις αντίστοιχες κλινικές πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση, κατηγοριοποίηση των περιστατικών ανά κλινική και ανιπαράθεση – ταυτοποίηση με τα αρχεία του εργαστηρίου της κυτταρογενετικής.

#### **4.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

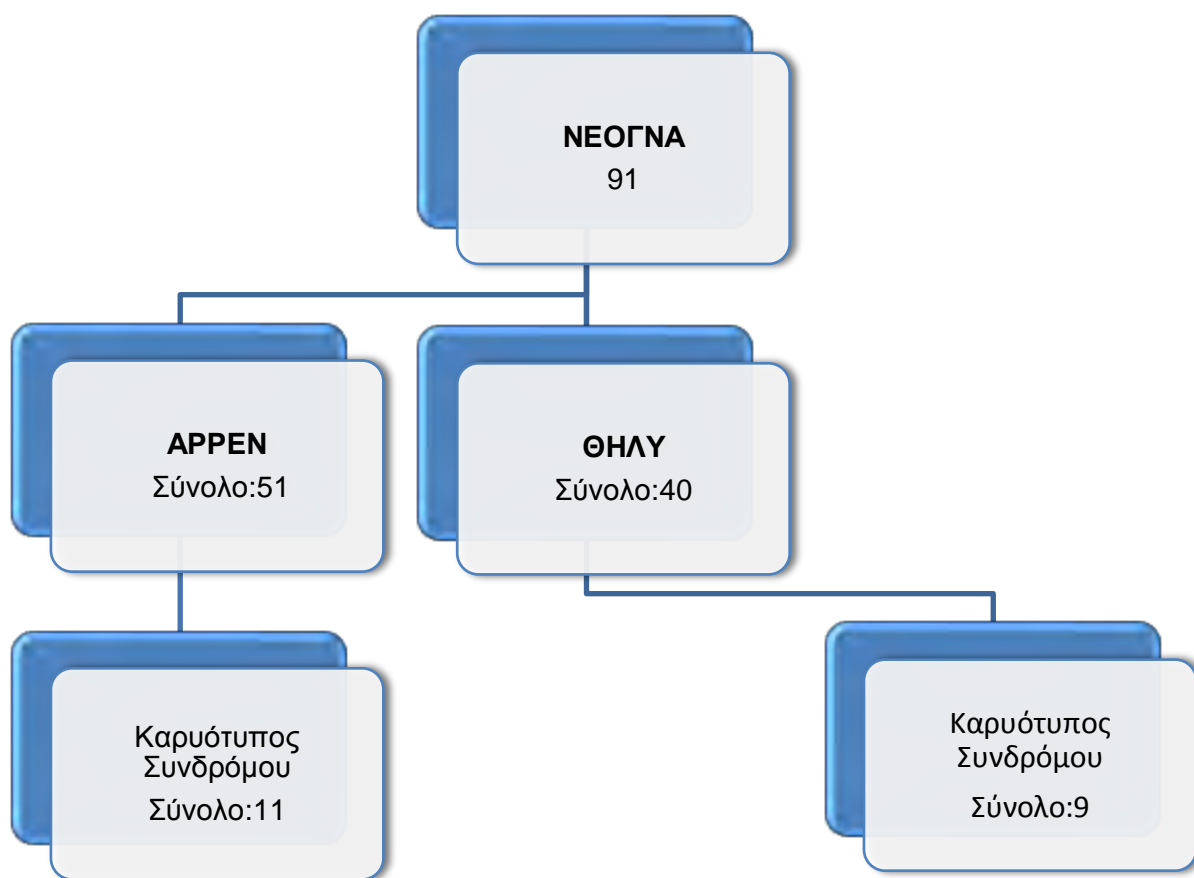
##### **ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΕΜΒΡΥΩΝ**

Με βάση το επίσημο αρχείο που συλλέξαμε από το Π.Π.Γ.Ν.Λ συγκεκριμένα την Γυναικολογική κλινική και το εργαστήριο κυτταρογενετικής από τα 13 έμβρυα που είχαν καταγραφεί από τις 24/12/2012 έως τις 11/05/2017 καλλιεργήθηκαν μόνο τα 3, καθώς το υλικό ήταν ακατάλληλο. Από τα 3 έμβρυα τα δύο είχαν φυσιολογικό καρυότυπο και το ένα εμφάνισε μετάθεση Robertson. Ακολουθεί διάγραμμα που απεικονίζει τα προαναφερθέντα (Εικ 16).

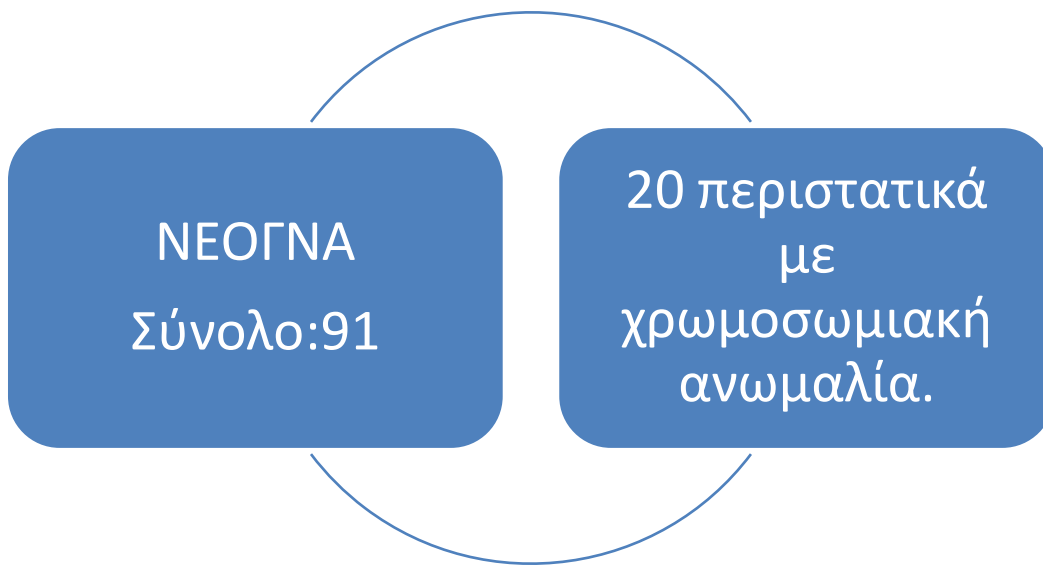
Εικ 16. Σχηματική απεικόνιση των εμβρύων που παραπέμφθηκαν για κυτταρογενετικό έλεγχο από τη γυναικολογική κλινική

### ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΝΕΟΓΝΩΝ

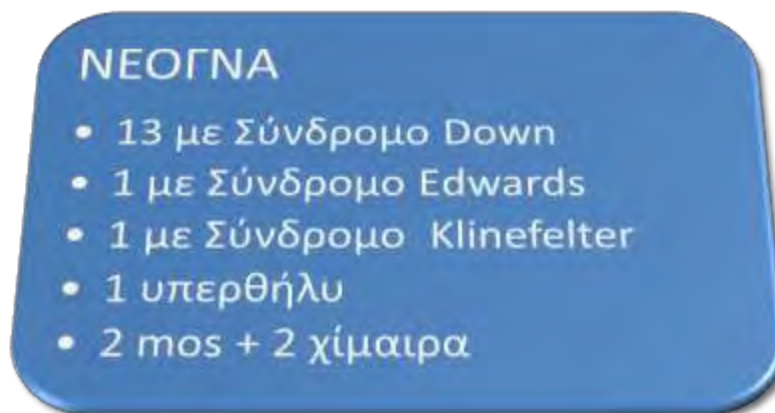
Στη συνέχεια,ακολουθώντας πάλι το επίσημο αρχείο καρυοτύπων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας στη Κλινική των Νεογνών από τα 91 νεογνά που νοσηλεύτηκαν τα 11 φύλου άρρενος έπασχαν από κάποιο σύνδρομο οφειλόμενο σε αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία και τα 9 φύλου θήλεος αντιστοίχως. Στο διάγραμμα 1 που ακολουθεί έχει καταγραφεί σε αριθμό πόσοι καρυότυποι είναι φυσιολογικοί και πόσοι δεν είναι, καθώς επίσης και το φύλο των νεογνών που φέρουν κάποιο σύνδρομο ή όχι.



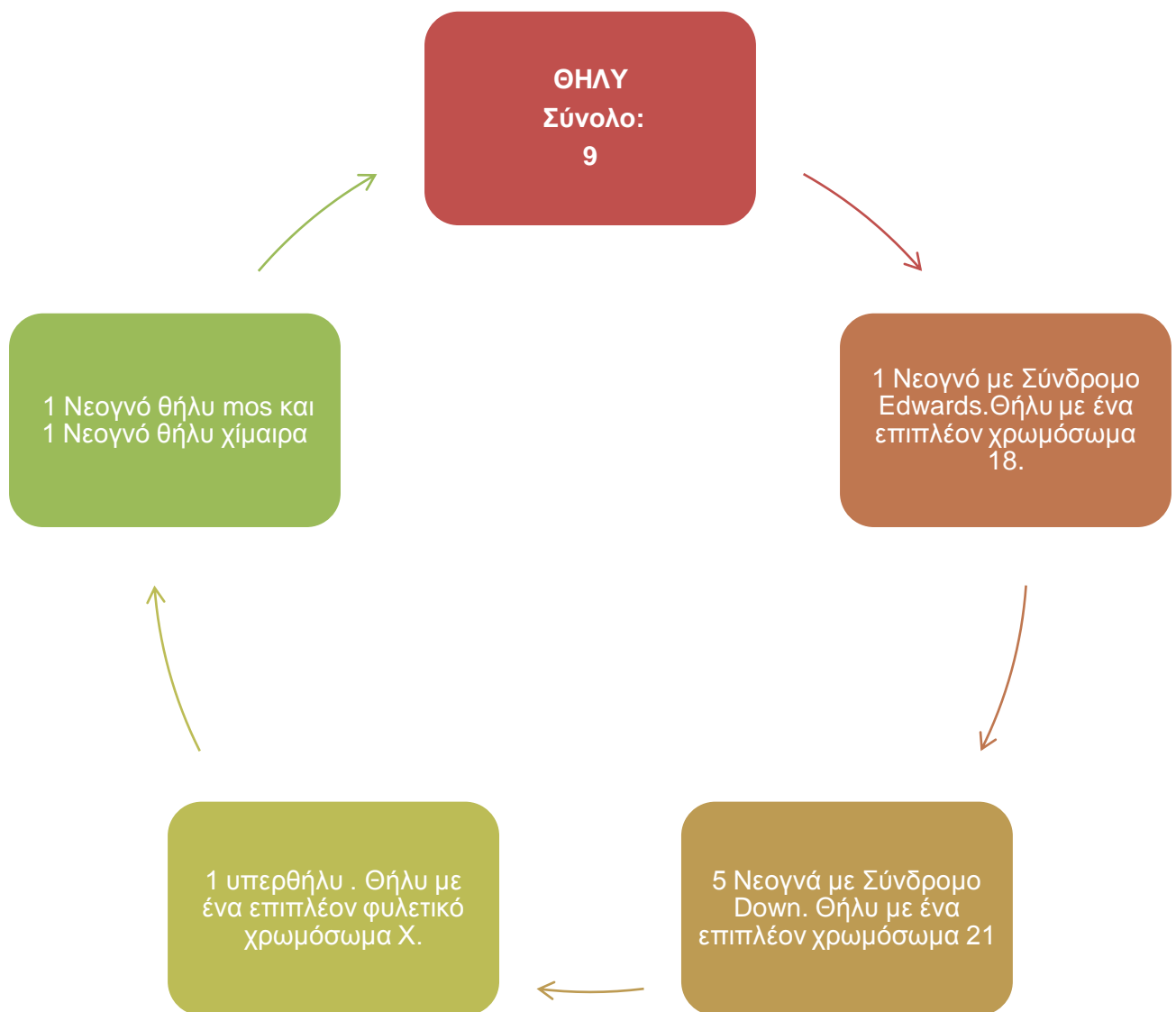
**Διάγραμμα 1**



Από τα 91 νεογνά που καταγράφηκαν από την Νεογνολογική Κλινική, τα 20 είχαν παθολογικό καρυότυπο που αφορά αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία. Επειδή στα νεογνά σημειώθηκαν και χρωμοσωμικές ανωμαλίες (δομικές) που δεν αφορούν την παρούσα εργασία αλλά αποτελούν θέμα άλλης διπλωματικής εργασίας δεν θα αναλυθούν.



Από τα νεογνά με χρωμοσωμικά νοσήματα τα 13 είχαν σύνδρομο Down, 1 νεογνό με σύνδρομο Klinefelter και 1 νεογνό με σύνδρομο Edwards, 1 υπερθήλυ, 2 mos και 2 χίμαιρα.

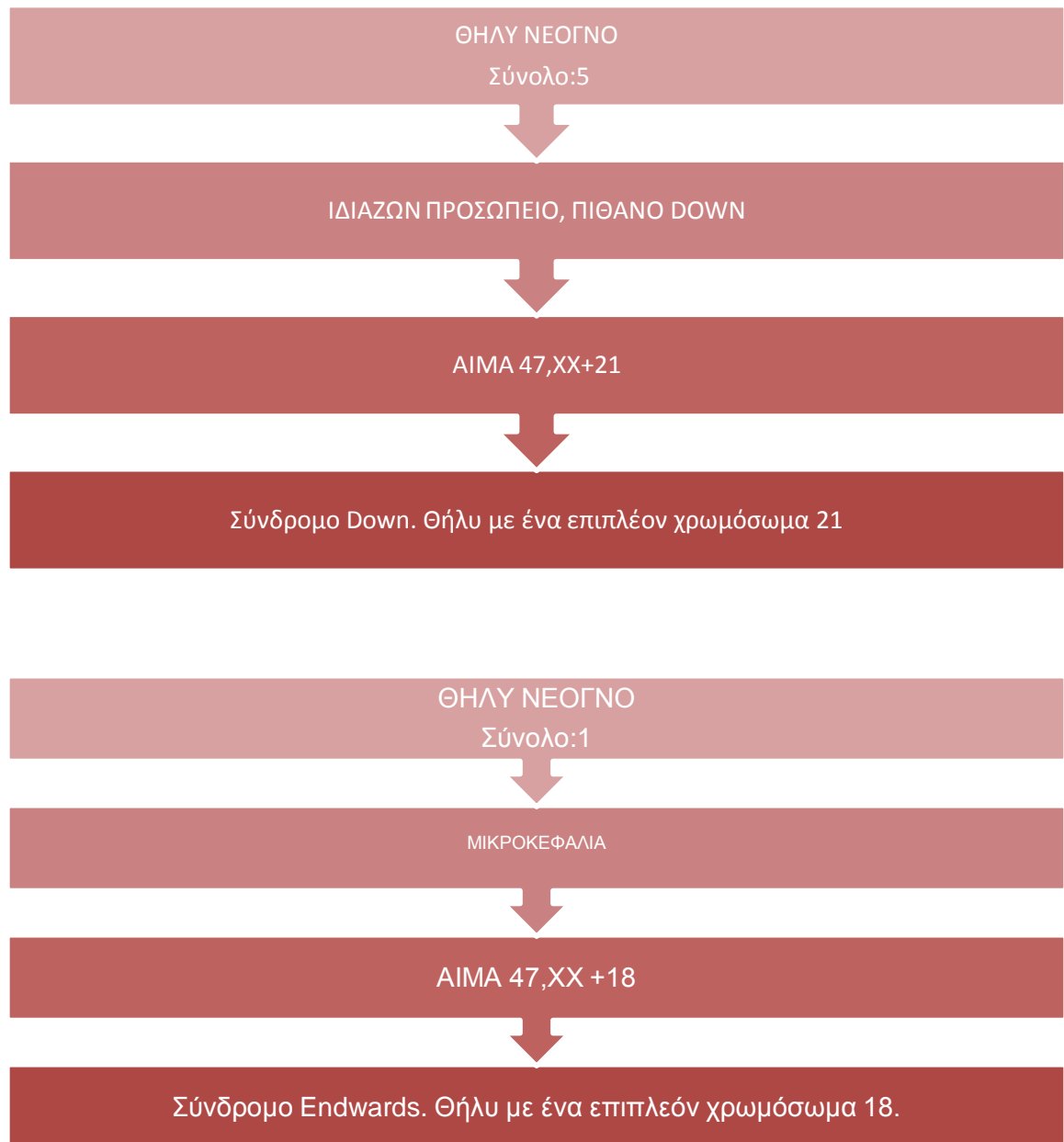


## Διάγραμμα 2

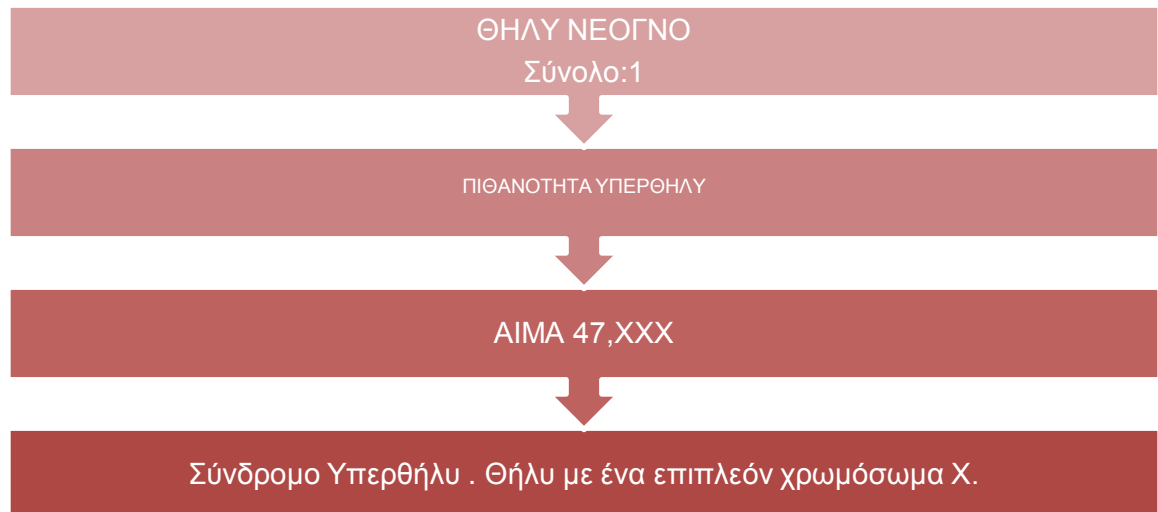
- ❖ Σύμφωνα με το παραπάνω διάγραμμα 2 από τα 9 θήλυ με παθολογικό καρυότυπο τα 5 έχουν σύνδρομο Down, 1 νεογνό έχει σύνδρομο Edwards, 1 νεογνό σύνδρομο υπερθήλυ, 1 νεογνό εμφανίζει χίμαιρα και 1 μωσαικισμό.

Στα παρακάτω διαγράμματα παρουσιάζεται για κάθε θήλυ νεογνό ένας πίνακας όπου στο πρώτο επίπεδο αναφέρεται η αιτία της ανάλυσης του καρυοτύπου, κατόπιν

σημειώνεται ο καρυότυπος του και τέλος εμφανίζεται το είδος της γενετικής ανωμαλίας με βάση τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά.







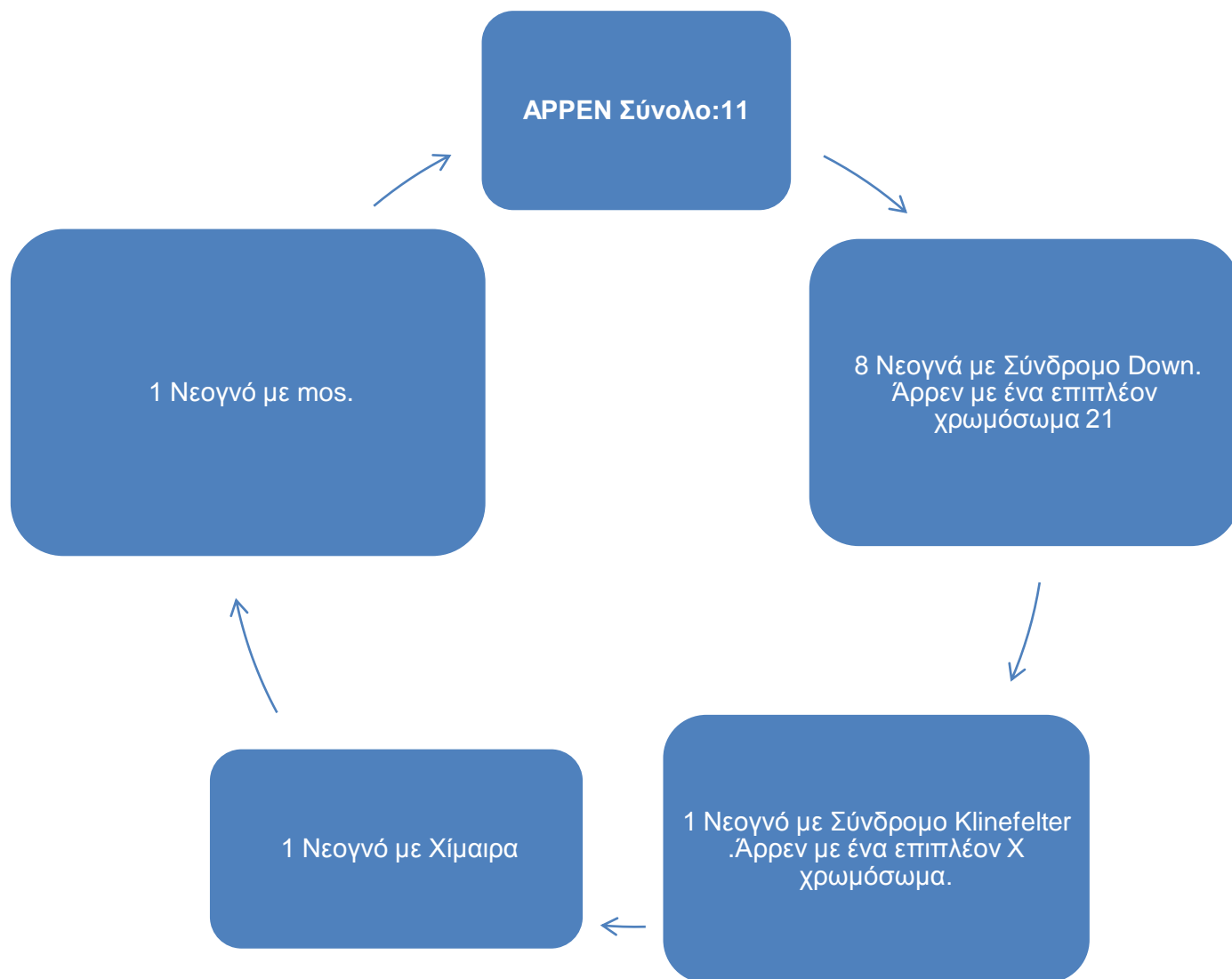
**Τα Αίτια που παρέπεμψαναν σε περαιτέρω χρωμοσωμική ανάλυση και σε καρυότυπο ήταν τα εξής:**

1. ΕΠΙΜΕΝΟΥΣΑ ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ, ΕΛΕΓΧΟΣ για DI GEORGE
2. ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ DOWN
3. ΦΎΣΗΜΑ ΠΙΘΑΝΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ, ΑΓΕΝΕΣΙΑ ΚΕΡΚΙΔΑΣ ΚΑΙ ΥΠΟΠΛΑΣΙΑ, ΜΟΝΗΡΗΣ ΝΕΦΡΟΣ
4. ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΔΥΣΜΟΡΦΙΣΜΟΣ, ΚΟΝΤΟ ΑΝΑΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΑΚΡΑ, ΑΧΟΝΔΡΟΠΛΑΣΙΑ
5. ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΒΡΑΧΙΩΝ ΑΚΡΩΝ
6. ΣΥΓΓΕΜΑΚΡΟΚΕΦΑΛΙΑ, ΥΔΡΟΚΕΦΑΛΙΑ, ΣΥΝΔΡΟΜΟ DERDY, ΚΡΥΨΟΡΧΙΑ, Dandy Walker
7. ΑΥΧΕΝΙΚΗ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑ 1:200
8. ΥΠΕΡΤΕΛΩΡΙΣΜΟΣ, ΒΡΑΧΥΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ, ΑΥΧΕΝΙΚΗ ΠΤΥΧΗ
9. ΥΠΕΡΩΙΟΣΧΙΣΤΙΑ
10. ΣΥΝΔΑΚΤΥΛΙΑ 2ου, 3ου ΔΑΚΤΥΛΟΥ ΑΚΡΟΥ ΠΟΔΙΟΥ ΑΜΦΩ, ΜΟΝΗΡΗ ΧΕΙΡΟΜΑΝΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΗ
11. ΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ
12. ΤΕΤΡΑΛΟΓΙΑ FALLOT + DI GEORGE
13. ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΧΥΛΟΘΩΡΑΚΑΣ
14. ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ ΥΠΟΤΟΝΙΑ, ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ, ΜΙΚΡΟΚΕΦΑΛΙΑ, + FISH Prader Willi.

15. ΔΕΞΙΟ ΑΟΡΤΙΚΟ ΤΟΞΟ (Πιθανό Di George) + FISH

16. ΔΥΣΜΟΡΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ, ΜΙΚΡΟΟΦΘΑΛΜΙΑ, ΘΟΛΩΤΗ ΥΠΕΡΩΑ, ΚΛΙΝΔΑΚΤΥΛΙΑ.

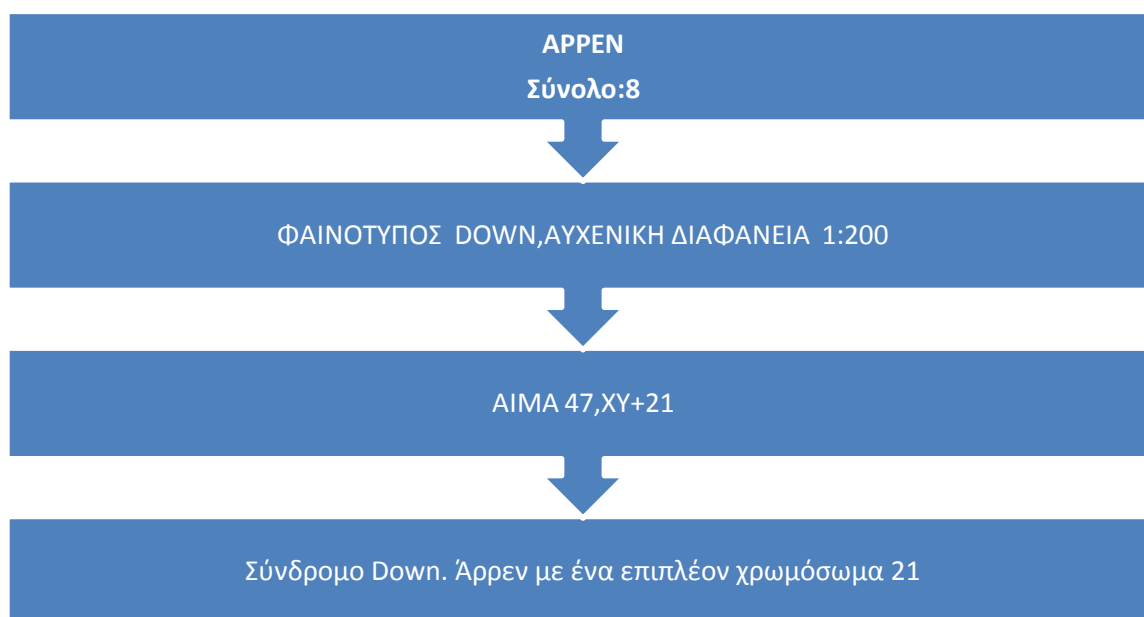
Με την ίδια μεθοδολογία γίνεται ανάλυση των καρυότυπων των νεογνών φύλου αρρενος.



**Διάγραμμα 3**

- ❖ Σύμφωνα με το διάγραμμα 3 από τα 11 άρρεν νεογνά που εμφάνισαν παθολογικό καρυότυπο τα 8 νεογνά είχαν Σύνδρομο Down, το 1 νεογνό είχε Σύνδρομο Klinefelter, 1 νεογνό είχε Χίμαιρα και τέλος 1 νεογνό εμφάνισε μωσαικισμό.

Στα παρακάτω διαγράμματα δημιουργήθηκε για κάθε άρρεν νεογνό με παθολογικό καρυότυπο ένας πίνακας όπου στο πρώτο επίπεδο αναφέρεται η αιτία της ανάλυσης του καρυοτύπου, στη συνέχεια σημειώνεται ο καρυότυπος του και στο τέλος η γενετική ανωμαλία με βάση τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά.



APPEN 1



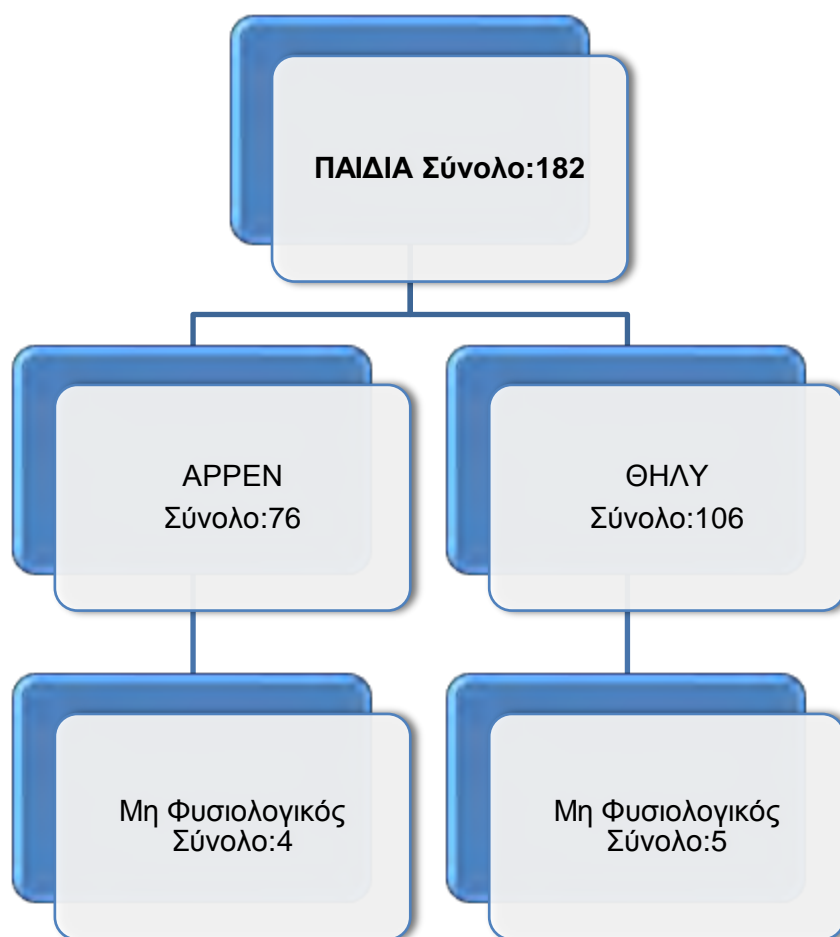
AIMA 47, XXY



Σύνδρομο Klinefelter .Άρρεν με ένα επιπλέον X χρωμόσωμα.

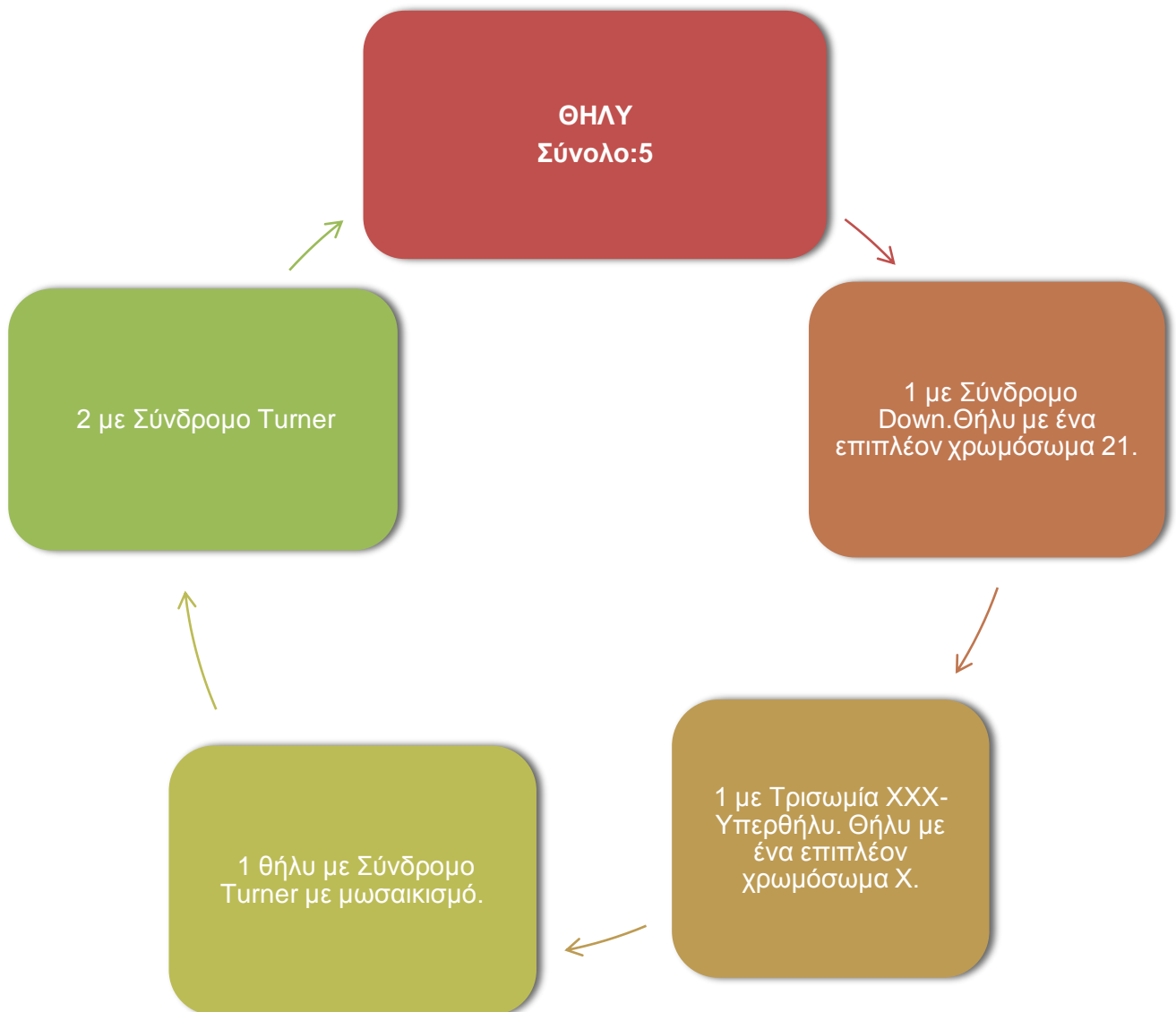
## ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΠΑΙΔΙΩΝ

Ακολουθώς γίνεται αναφορά στην Παιδιατρική Κλινική και στον αριθμό των παιδιών που παραπέμφθηκαν για ανάλυση καρυότυπου συνολικά καθώς και ο αριθμός των άρρενων και θήλεων που παρουσίασαν κάποια αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία.



**Διάγραμμα 4**

Αναλύοντας το διάγραμμα 4 παρατηρούμε ότι από τα 182 παιδιά που καταγράφηκαν τα 4 φύλου άρρενος έχουν μη φυσιολογικό καρυότυπο και τα 5 από τα θήλυ.Επόμενο βήμα,λοιπόν, είναι η καταγραφή των συνδρόμων που φέρουν τα συγκεκριμένα παιδιά ανά φύλο.

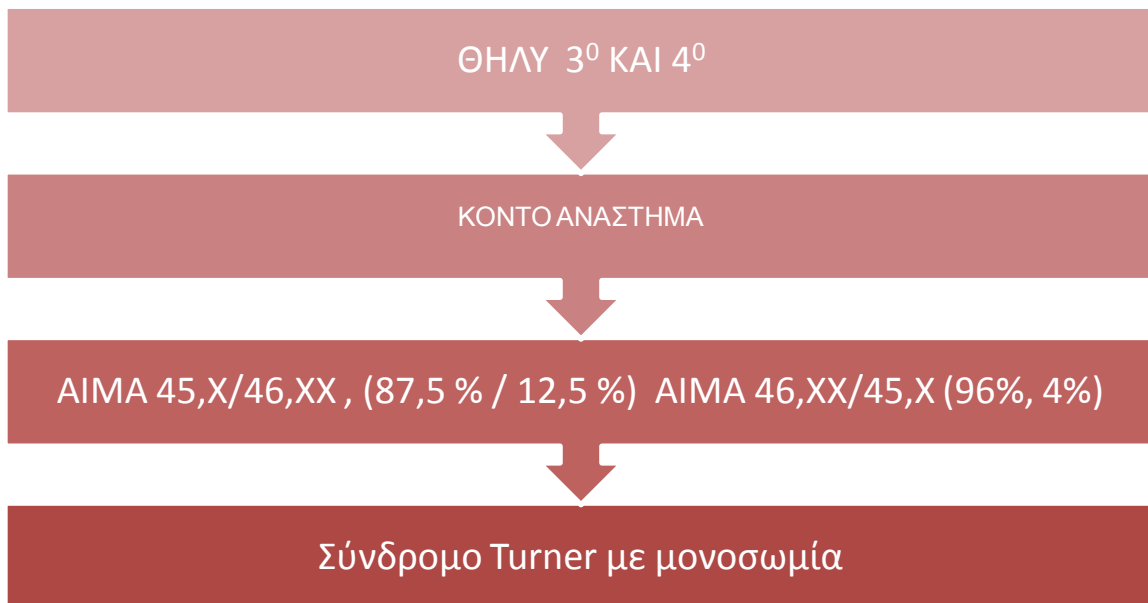
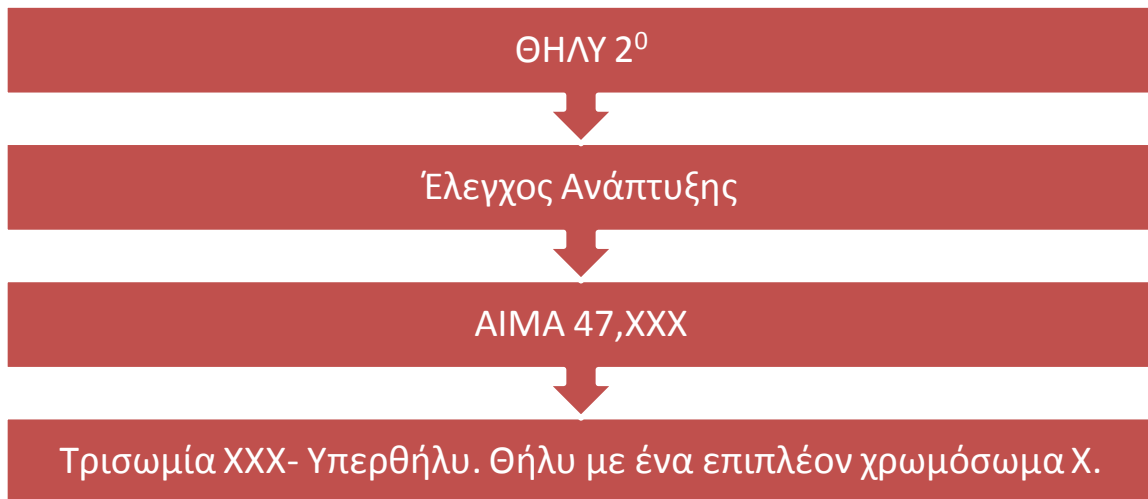


## Διάγραμμα 5

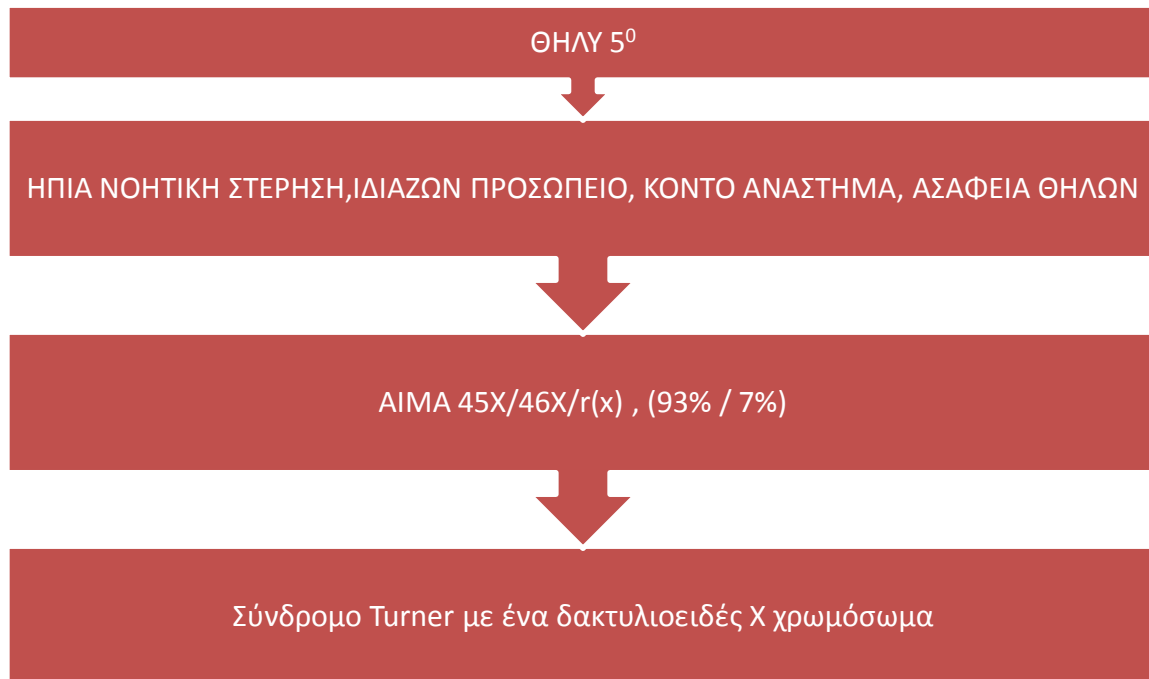
Από το διάγραμμα 5 παρατηρείται ότι από τα 5 κορίτσια με μη φυσιολογικό καρυότυπο φέρουν τα εξής σύνδρομα: 1 έχει Σύνδρομο Turner με μωσαικισμό, 2 κορίτσια έχουν Σύνδρομο Turner, 1 έχει Σύνδρομο Down, και 1 κορίτσι έχει τρισωμία XXX-Υπερθήλυ.

Εν συνεχεία, όπως παρουσιάστηκαν τα νεογνά έτσι και στα παρακάτω διαγράμματα, δημιουργήθηκε για κάθε θήλυ με παθολογικό καρυότυπο της παιδιατρικής κλινικής ένας πίνακας όπου στο πρώτο επίπεδο αναφέρεται η αιτία της ανάλυσης του καρυότυπου, εν συνεχεία σημειώνεται ο καρυότυπος του και στο τέλος αναφέρεται η γενετική ανωμαλία με βάση τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά.









**Τα Αίτια που παρέπεμψαν σε περαιτέρω χρωμοσωμική ανάλυση και σε καρυότυπο ήταν τα εξής:**

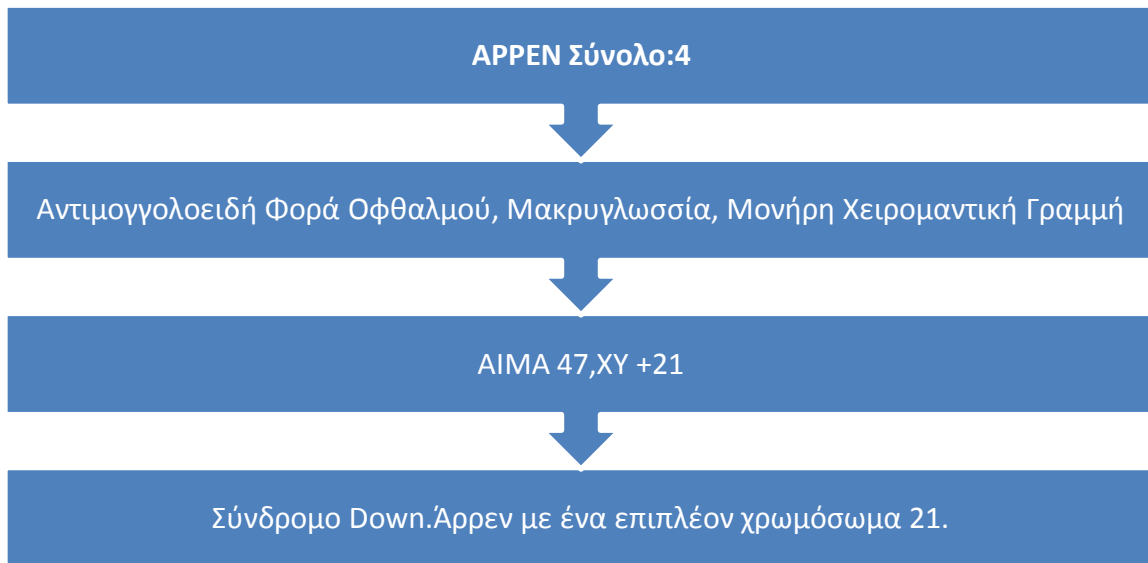
1. ΕΞΑΔΑΚΤΥΛΙΑ, ΜΕΓΑΛΟΚΕΦΑΛΙΑ, ΔΙΑΓΡΑΦΗ ΑΓΓΕΙΩΝ ΚΡΑΝΙΟΥ, ΠΡΟΠΕΤΕΙΑ ΜΕΤΩΠΟΥ
2. ΜΙΚΡΟΓΛΩΣΣΙΑ, ΣΤΑΣΙΜΟΤΗΤΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ
3. ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΛΟΓΟΥ, ΜΟΝΗΡΗΣ ΧΕΙΡΟΜΑΝΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΗ, ΕΛΛΕΙΠΗΣ ΑΚΟΥΟΛΟΓΙΚΟΣ ΈΛΕΓΧΟΣ
4. ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ DOWN
5. ΜΑΚΡΟΚΕΦΑΛΙΑ, ΔΙΑΤΑΣΗ ΜΕΤΩΠΟΥ, ΙΔΙΑΙΟΥΣΑ ΕΛΙΚΩΣΗ, ΧΑΜΗΛΗ ΠΡΟΣΦΥΣΗ ΩΤΩΝ
6. ΚΟΙΛΙΟΜΕΓΑΛΙΑ, ΕΛΛΕΙΨΗ ΕΝΟΣ, ΝΕΦΡΟΥ
7. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΑΛΚΑΛΩΣΗ
8. ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΠΑΣΜΩΝ, ΣΤΑΣΙΜΟΤΗΤΑ ΒΑΡΟΥΣ, ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ
9. ΙΣΤΟΡΙΚΟ CMV ΜΗΤΕΡΑΣ ΜΕ TURNER

10. ΗΠΙΑ ΝΟΗΤΙΚΗ ΣΤΕΡΗΣΗ,ΙΔΙΑΖΩΝ ΠΡΟΣΩΠΕΙΟ, ΚΟΝΤΟ ΑΝΑΣΤΗΜΑ, ΑΣΑΦΕΙΑ ΘΗΛΩΝ
11. ΙΔΙΑΖΩΝ ΠΡΟΣΩΠΕΙΟ, ΥΔΡΟΚΕΦΑΛΙΑ, Derdy Walker, ΒΟΥΒΟΝΟΚΗΛΗ ΔΕΞΙΑ, ΣΥΣΤΟΙΧΗ ΚΡΥΨΟΡΧΙΑ
12. ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΣΥΝΕΙΔΗΣΗΣ
13. ΛΕΥΚΟΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ
14. ΜΙΚΡΟΚΕΦΑΛΙΑ, ΣΠΑΣΤΙΚΗ ΔΙΠΛΗΓΙΑ, ΕΠΙΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑ
15. ΜΙΚΡΟΓΝΑΘΙΑ, ΜΙΚΡΟΟΦΘΑΛΜΙΑ, ΔΙΑΤΑΣΗ ΡΑΦΩΝ
16. ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ ΥΠΟΤΟΝΙΑ, ΦΥΣΗΜΑ,ΠΡΟΕΧΟΝ ΜΕΤΩΠΟ, ΜΕΓΑΛΗ ΠΡΟΣΘΙΑ ΠΗΓΗ
17. ΕΜΠΥΡΕΤΟ ,ΣΠΑΣΜΟΙ, ΔΙΑΡΡΟΙΚΕΣ ΚΕΝΩΣΕΙΣ, ΑΝΑΙΜΙΑ,ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ
18. ΚΟΝΤΟ ΑΝΑΣΤΗΜΑ
19. ΥΠΕΡΤΕΛΩΡΙΣΜΟΣ, ΣΚΟΛΙΩΣΗ,
20. ΑΝΤΙΜΟΓΓΟΛΕΙΔΗ ΦΟΡΑ ΟΦΘΑΛΜΟΥ, ΜΑΚΡΥΓΛΩΣΣΙΑ.



**Διάγραμμα 6**

Κατά τον ίδιο τρόπο πραγματοποιείται και στα άρρεν παιδιά της Παιδιατρικής Κλινικής με παθολογικό καρυότυπο η παρουσίαση της αιτίας εισαγωγής και το αποτέλεσμα του κυτταρογενετικού ελέγχου.



#### **4.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Τα τελευταία χρόνια αυξάνεται συνεχώς ο μέσος όρος ηλικίας των γυναικών που επιλέγουν να τεκνοποιήσουν σε όλον τον δυτικό κόσμο. Αυτό από μόνο του θα' πρεπε να αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης των διαφόρων χρωμοσωμικών νοσημάτων. Ταυτόχρονα όμως είχαμε αύξηση της εφαρμογής των διαφόρων μεθόδων προγεννητικού ελέγχου κάτι που διατηρεί τη συχνότητα εμφάνισης των χρωμοσωμικών νοσημάτων σε σχετικά σταθερά επίπεδα. Η εφαρμογή των διαφόρων μεθόδων προγεννητικού ελέγχου θα έπρεπε να περιορίσει περισσότερο τα ποσοστά εμφάνισης αυτών των νοσημάτων. Αυτό όμως δεν συμβαίνει, διότι κάποια ζευγάρια είτε δεν έχουν πρόσβαση σε προγεννητικό έλεγχο είτε δεν το επιλέγουν συνειδητά για λόγους οικονομικούς, ηθικούς ή θρησκευτικούς. Για αυτό ακόμη και σήμερα το 2017 γεννιούνται παιδιά με χρωμοσωμικά σύνδρομα, η ανίχνευση των οποίων είναι σχετικά εύκολη.

Η έρευνα που πραγματοποιήθηκε αφορούσε περιστατικά της γυναικολογικής , νεογνολογικής και παιδιατρικής κλινικής του ΠΠΝ Λάρισας για το χρονικό διάστημα 2012 έως 2017.

Στη γυναικολογική κλινική παραπέμφθηκαν για κυτταρογενετικό έλεγχο 13 περιστατικά εκ των οποίων μόλις τα 3 ήταν κατάλληλα για ανάλυση το οποίο φανερώνει πιθανώς την έλλειψη κατάλληλων πρωτοκόλλων για τη σωστή συλλογή του υλικού και τη συντήρησή του. Από αυτά τα τρία το ένα ήταν παθολογικό με μετάθεση Robertson.

Στη νεογνολογική κλινική συνολικά από τα 91 περιστατικά που παραπέμφθηκαν για ανάλυση βρέθηκαν 20 νεογνά με αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες εκ των οποίων τα 13 με σύνδρομο Down, και 1 με τρισωμία 18, 1 με σύνδρομο Klinefelter, 1 υπερθήλυ και 2 νεογνά ( δίδυμα ) με μωσαικισμό και 2 ( δίδυμα ) που εμφανίζουν χίμαιρα. Οι τελευταίες περιπτώσεις των διδύμων διαπιστώθηκε ότι αφορούν στα ίδια δίδυμα στα οποία έγινε επανέλεγχος κάτι που δεν δηλώθηκε στο αρχείο καρτυτύπων με αποτέλεσμα να αναφέρονται δύο φορές με διαφορετική διάγνωση.

Στην παιδιατρική κλινική παραπέμφθηκε για κυτταρολογικό έλεγχο μεγαλύτερος αριθμός παιδιών 182 ,λόγω εμφάνισης παθολογικής κλινικής εικόνας αλλά αναφέρθηκαν λιγότερες αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες μόλις 9 στον αριθμό και αφορούσαν 5 παιδιά με σύνδρομο Down, 2 με σύνδρομο Turner με μωσαικισμό, 1 υπερθήλυ και 1 με σύνδρομο Turner με μωσαικισμό, φυσιολογικό αριθμό χρωμοσωμάτων και με 1 δακτυλιοειδές χρωμόσωμα X .

Το δείγμα που μελετήθηκε και στις τρεις κλινικές περιπτώσεις δεν ήταν μεγάλο και δεν μπορούμε να έχουμε στατιστικά σημαντικά συμπεράσματα, όσον αφορά τη συχνότητα εμφάνισης των συγκεκριμένων νοσημάτων στον τοπικό πληθυσμό.

Στην περίπτωση των εμβρύων δε το δείγμα ήταν πολύ μικρότερο και στις περισσότερες περιπτώσεις ακατάλληλο προς εξέταση. Τα συμπεράσματα στα οποία καταλήγουμε ήταν ότι απαιτείται η καλύτερη καταγραφή των περιστατικών από πλευράς των κλινικών και η εφαρμογή συγκεκριμένων πρωτοκόλλων, όσον αφορά τη συλλογή των δειγμάτων, την καταγραφή των περιστατικών και τη διαχείρησή τους.

Στα πλαίσια των παραπάνω θα πρέπει το Π.Π.Γ.Ν.Λ να αποτελεί κέντρο αναφοράς για χρωμοσωμικά νοσήματα για να μπορούμε να έχουμε συνολική εικόνα αυτών των νοσημάτων για την περιοχή που καλύπτει. Διαπιστώνεται ότι πιθανότατα αρκετά περιστατικά παραπέμπονται για νοσηλεία και έλεγχο σε άλλα νοσοκομεία ή εργαστήρια δημόσια ή ιδιωτικά

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ

1. Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET, et al. Chromosome 21 and down syndrome: from genomics to pathophysiology. *Nat Rev Genet* 2004 ; 5 :725-38.
2. Bondy CA. Care of girls and women with turner syndrome: a guideline of the turner syndrome study group. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 10–25.
3. Boyd PA, DeVigan C, Khoshnood B, Loane M, Garne E, Dolk H. The EUROCAT working group. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for Neural Tube Defects and Down's syndrome. *BJOG* 2008; 115: 689–696.
4. Boyd PA, Keeling JW: Congenital abnormalities; prenatal diagnosis and screening. In: *Fetal and neonatal pathology*. Eds.: Keeling JW, Khong TY, Springer London 2007, 4th ed., 123–161.
5. Carey JC: Trisomy 18 and trisomy 13 syndromes. In *Management of genetic syndromes*. 3rd edition. Edited by Cassidy SB, Allanson JE. NewYork: John Wiley & Sons; 2010:807–823.
6. Cereda A and Carey C (2012) The trisomy 18 syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 7:81
7. Che H. Trisomy 18. *eMedicine: Internet*. 2004
8. Cocchi G, Gualdi S, Bower C et al: International trends of Down syndrome 1993-2004: births in relation to maternal age and terminations of pregnancies. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2010; 88: 474–479.
9. Costa AD, Schultz R, Rosemberg S: Alobarholoprosencephaly and trisomy 13 (Patau syndrome). *Autopsy Case Rep* 2013, 3, 5–10.
10. Crider KS, Olney RS, Cragan JD: Trisomies 13 and 18: population prevalences, characteristics, and prenatal diagnosis, metropolitan Atlanta, 1994-2003. *Am J Med Genet* 2008, 146A:820–826.

11. Culen C, Ertl D, Schubert K, Bartha-Doering L and Haeusler G. (2017) Care of girls and women with Turner syndrome: beyond growth and hormones *Endocrine connections* 6, R39-R51
12. Flores-Ramirez F, Palacios-Guerrero C, Garcia-Delgado C, et al. Cytogenetic Profile in 1,921 Cases of Trisomy 21 Syndrome. *Arch Med Res* 2011 ; 46:484-9.
13. Ford CE, Jones KW, Polani PE, De Almeida JC & Briggs JH. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1959 1 711–713.
14. Gelehrter, Collins F. S., Ginsburg D (2003). Αρχές Ιατρικής γενετικής, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης
15. Gorlin R.J. Cohen M.M. Jr, Hennekam R. (2001.). *Syndromes of the Head and Neck*, 4th ed. New York; Oxford University Press,
16. Hall JG & Gilchrist DM. Turner syndrome and its variants. *Pediatric Clinics of North America* 1990 37 1421–1440.
17. Hassold T, Sherman S. Down syndrome: genetic recombination and the origin of the extra chromosome 21
18. . *Clinical Genetic* 2000; 57:95-100.
19. Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, et al. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature* 2000; 405:311-9.
20. Irving C, Basu A, Richmond S, Burn J, Wren C: Twenty-year trends in prevalence and survival of Down syndrome. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 1336–1340.
21. Jiang J, Jing Y, Cost GJ, et al. Translating dosage compensation to trisomy 21. *Natur* 2011 ; 500 :296-300.
22. Kazemi M., Salehi M. Kheirollahi M. Down syndrome: current status, challenges and future perspectives. *Int J Mol Cell Med Summer* 2016; vol 5 No 3: 125-133
23. Kingston HM. Mendelian inheritance. In: *ABC of Clinical Genetics*. 3rd ed. London. BMJ books;2002. p.25-29.
24. Lyle R, Bena F, Gagos S, et al. Genotype-phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21 *Eur J Hum Genet* 2009;17:454-66.
25. Malt EA, Dahl RC, Haugsand TM, et al. Health and disease in adults with Down syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2011; 133:290-4.



26. Morris JK, Savva GM: The risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet* 2008, 146A:827–832.
27. Oliver TR, Feingold E, Yu K, et al. New insights into human nondisjunction of chromosome 21 in oocytes. *Plos Genet* 2008;4.
28. Otter, M., Schrander-Stumpel, C. T. &Curfs, L. M. (2010) Triple X syndrome: a review of the literatur*Eur J Hum Genet*18,265-71
29. Parker MJ, Budd JL, Draper ES, Young ID: Trisomy 13 and 18 in a defined population: epidemiological, genetic and prenatal observations. *PrenatDiag* 2003, 23, 856–860.
30. Pawelec M, dzugalik, Pietras J, Belza L, Latkowski L (2015). Medical and ethical considerations related to viable fetuses with trisomy 13 in the 36<sup>th</sup> week of pregnancy- a review of the literature. *AdvClinExp Med* 25, 5, 911-921
31. Rubio C, Simon C, Vidal F, Rodrigo I, Pehlivan Ṫ, Remohi J, Pellicer a (2003). Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. *Hum Reprod*; 18:182-8.
32. Rubio C, PehlivanT, Rodrigo I, Simon C, Remohi J, Pellicer A (2005) Embryo aneuploidy screening for unexplained recurrent miscarriage: a minireview. *Am J ReprodImmunol*; 53:159-65.
33. Savva G M, Walker K and Morris J K (2010). The maternal age-specific live birth prevalence of trisomies 13 and 18 compared to trisomy 21 (Down syndrome). *PrenatDiagn* 30: 57-64
34. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN: Success of testicular sperm injection and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J ClinEndocrinolMetab* 2005, 90:6263-6267.
35. StaeblerM, Donner C, Van RegemorterN, DuprezI, De Maertelaer V, Devreker F, Avni F (2005) Should determination of the karyotype be systematic for all malformations detected by obstetrical ultrasound? *PrenatDiagn*; 25:567-573.
36. Stephenson MO, AwartaniKA, Robinson WP. (2002). Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study.*Hum Reprod*; 17:446-51.
37. Stochholm, K., Juul, S. &Gravholt, C. H. (2013) Poor socio-economic status in 47XXX –an unexpected effect of an extra X chromosome. *Eur J Med Genet*, 56,286-91.

38. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA, UK Clinical Cytogenetics Group: Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005, 97:1204-1210.
39. Sybert VP & McCauley E. Turner's syndrome. *New England Journal of Medicine* 2004 **351** 1227–1238.
40. Tartaglia, N. R., Howell, S., Sutherland, A., Wilson, R. & Wilson, L. (2010) A review of trisomy X(47XXX). *Orphanet journal of rare diseases*,5,8.
41. Ukita M, Hasegawa M, Nakahori T: Trisomy 18 mosaicism in a woman with normal intelligence, pigmentary dysplasia, and an 18 trisomic daughter. *Am J Med Genet* 1997, 68:240–241.
42. Visootsak J, Aylstock M, Graham JM: Klinefelter syndrome and its variants: an update and review for the primary pediatrician. *ClinPediatr* 2001, 40:639-651.
43. Visootsak J, Rosner B, Dykens E, Tartaglia N, Graham JM Jr: Adaptive and Maladaptive Behavior of Males with Sex Chromosome Aneuploidy. *J Investig Med* 2006, 54: S280.
44. Visootsak J and Graham J. M. Jr Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2006, 1:42
45. Wiseman FK, Al-Janabi T, Hardy J, et al. A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Down syndrome. *NatRevNeurosci* 2015; 16:564-74.
46. Καναβάκης Εμ., Κίτσιου-Τζέλη Σ., Καλπίνη-Μαύρου Α. (2005). Γενετική
47. Συμβουλευτική. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής Πανεπιστημίου Αθηνών.
48. Μασσανιώτης Νικόλαος Σ., Καρπάθιος Θεμιστοκλής Ε., Νικολαΐδου - Καρπαθίου Πολυξένη (2005 ). Επίτομη παιδιατρική, Ιατρικές εκδόσεις Λιτσας
49. Νικολαΐδης Κύπρος Η., Σούκα Αθηνά Π., Σκέντου Χαρά (2004 ). Το Υπερηχογράφημα 11–13+6 εβδομάδων *Fetal Medicine Foundation, London*
50. Θωμόπουλος Γ.Ν., (1995). Ο υποκυτταρικός κόσμος, οργάνδια και ασθένειες. University studio press 2. Σκούρας Ζ. Γ., (1997).
51. Ειδικά θέματα γενετικής, γενετική μηχανική. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Έκδοση: Υπηρεσία Δημοσιευμάτων
52. Τριανταφυλλίδης Κ., (2001). Κλασική μοριακή και γενετική. Εκδοτικός Οίκος Αδελφών Κυριακίδη

53. Τριανταφυλλίδης Κ., Κουβάτση Α., (2003). Γενετική ανθρώπου. Εκδοτικός Οίκος Αδελφών Κυριακίδη
54. Baart E.B., Martini E., Van Opstal D., (2004). Screening for aneuploidies of ten different chromosomes in two rounds of FISH: a short and reliable protocol, *Prenat Diagn*, 24, 955-961
55. Bergemann A.D., Cole F., Hirschhorn K., (2005). The etiology of WolfHirschhorn syndrome, *Trends in Genetics*, 21(3), 188-195
56. Bili C., Divane A., Apessos A., Konstantinos T., Apostolos A., Ioannis B., Periklis T., Florentin L., (2002). Prenatal diagnosis of common aneuploidies using quantitative fluorescent PCR, *Prenatal Diagnosis*, 22 360–365
57. Chen C.P., Chern S.R., Wang W., (2001). Fetal DNA analyzed in plasma from a mother's three consecutive pregnancies to detect paternally inherited aneuploidy, *Clinical Chemistry*, 47, 937–939 112
58. Driscoll D.A., Gross S.J., (2008). First trimester diagnosis and screening for fetal aneuploidy, *Genetics in Medicine*, 10(1), 73-75
59. Evans M.I., Andriole S., (2008). Chorionic villus sampling and amniocentesis in 2008, *Current opinion in obstetrics and gynecology*, 20, 164-168
60. Fan Y.S., Siu V.M., Jung J.H., et al., (2000). Sensitivity of multiple color spectral karyotyping in detecting small interchromosomal rearrangements, *Genetic Testing*, 4, 9-14
61. Gamapathy R., Guven M., Sethna F., Vivekananda U., Thilaganathan B., (2004). Natural history and outcome of prenatally diagnosed cystic hygroma, *Prenat Diagn*, 24, 965-968
62. Gouas L., Goumy C., Veronese L., Tchirkov A., Vago P., (2008). Gene dosage methods as diagnostic tools for the identification of chromosome abnormalities, *Path. Biolog.*, 56, 345-353
63. Grimshaw G.M., Szczepura A., Hulten M., MacDonald F., Nevin N.C., Sutton F., Dhanjal S., (2003). Evaluation of molecular tests for prenatal diagnosis of chromosome abnormalities *Health Technology Assessment* 7 1– 56
64. Heilstedt H.A., Ballif B.C., Howard L.A., Lewis R.A., Stal S., Kashork C.D., Bacino C.A., Shaphira S.K., Shaffer L.G., (2003). Physical map of 1p36, placement of breakpoints in monosomy 1p36, and clinical characterization of the syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 72, 1200-1212

65. Homer J., Bhatt S., Huang S., Thangavelu M., (2003). Residual risk for cytogenetic abnormalities after prenatal diagnosis by interphase fluorescence in situ hybridization (FISH), *Prenatal Diagnosis*, 23, 566–571
66. Hulten M.A., Dhanjal S., Pertl B., (2003). Rapid and simple prenatal diagnosis of common chromosome disorders: advantages and disadvantages of the molecular methods FISH and QF-PCR, *Reproduction*, 126, 279-297
67. Kallioniemi A., Kallioniemi O.P., Sudar D., Rutovitz D., Gray J.W., Waldman F., et al., (1992). Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors, *Science*, 258, 818-821
68. Kotzot D., (2008). Prenatal testing for uniparental disomy: indications and clinical relevance, *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 31, 100-105
69. Knight S.J., Flint J., (2004). The use of subtelomeric probes to study mental retardation, *Methods, Cell Biol*, 75, 799-831
70. Knops J., Hansen J., Navoy A., Donnefeld A., (2000). A retrospective study of 27.123 products of conception submitted for cytogenetic analysis.
71. Levy B., Dunn, T.M., Kaffe S., Kardon N., Hirschhorn K., (1998). Clinical applications of comparative genomic hybridization, *Genet. Med.*, 1, 4-12
72. Lichster P., Ward D.C., (1990). High resolution mapping of human chromosome 11 by in situ hybridization with cosmid clones, *Science*, 247, 64-69
73. Lim H.J., Kim Y.J., Yang J.H., Kim E.J., Choi J.S., Jung S.H., Ahn H.K., Han J.Y., Kim M.Y., Choi K.H., Kim J.M., Kim Y.M., Park S.Y., Ryu H.M., (2002). Amniotic fluid interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) for detection of aneuploidy; experiences in 130 prenatal cases, *J Korean Med Sci*, 17, 589-592
74. Mainardi P.S., (2006). Cri du chat syndrome, *Orphanet journal of rare diseases*, 1:33, 1-9
75. Mann K., Fox S.P., Abbs S.J., Yau S.C., Scriven P.N., Docherty Z., Ogilvie C.M., (2001). Development and implementation of a new rapid aneuploidy diagnostic service within the UK National Health Service and implications for the future of prenatal diagnosis, *Lancet*, 358, 1057–1061
76. Nicolini U., Lalatta F., Natacci F., Curcio C., Bui T.H., (2004). The introduction of QF-PCR in prenatal diagnosis of fetal aneuploidies: time for reconsideration, *Hum Rep Up*, 10(6), 541-548
77. Ndumbe F.M., Navti O., Chilaka V.N., Konje J.C., (2008). Prenatal diagnosis in the first trimester of pregnancy, *Obs Gyn Survey*, 63(5), 317- 328 115

78. Quilter C.R., Holman S., AL-Hammadi R.M., Theodorides D., Hastings R.J., Delhanty J.D., (2001). Aneuploidy screening in direct chorionic villus samples by fluorescence in situ hybridisation: the use of commercial probes in a clinical setting, *BJOG*, 108, 215–218
79. Robin N.H., Shprintzen R.J., (2005). Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2, *Disabil Rehabil*, 147, 90-96
80. Schouten J.P., McElgunn C.J., Waaijer R., Zwijnenburg D., Diepvens F., Pals G., (2002). Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification, *Nucleic Acids Research*, 30, 57
81. Segel R., Peter I., Demmer L.A., Cowan J.M., Hoffman J.D., Bianchi D.W., (2006). The natural history of trisomy 12p, *Am. J. of Med. Genet.*, 140A, 695-703
82. Shaffer L.G., Bui T.H., (2007). Molecular cytogenetic and rapid aneuploidy detection methods in prenatal diagnosis, *Am J of Med Genet*, 145C, 87-98
83. Sheppard C., Platt L.D., (2007). Nuchal translucency and first trimester risk assessment, a systematic review, *Ultrasound Quarterly*, 23(2), 107-116
84. Shprintzen R.J., (2008). Velo-Cardio-Facial Syndrome: 30 years of study, *Developmental Disabilities Research Reviews*, 14, 3-10
85. Slavotinek A. (2003). Chromosome 1p36 deletions, *Orphanet encyclopedia*, 1-4
86. Spencer K., (2007). Aneuploidy screening in the first trimester, *Am J Med Genet*, 145C, 18-32
87. Tepperberg J., Pettenati M.J., Rao P.N., Lese C.M., Rita D., Wyandt H., Gersen S., White B., Schoonmaker M.M., (2001). Prenatal diagnosis using fluorescence in situ hybridization (FISH): 2-year multi-center retrospective study and review of the literature, *Prenatal Diagnosis*, 21, 293-301
88. Thomson & Thomson, (2001). Ιατρική γενετική. Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης
89. Turnpenny P., Ellard S., (2005). *Emery's Elements of Medical Genetics*, Elsevier
90. Vigan C.D., Baena E., Cariat M., Clementi M., Stoll C. et al., (2001). Contribution of ultrasonographic examination to the prenatal detection of chromosomal abnormalities in 19 centres across Europe, *Annales de Genetique*, 44, 209-217
91. Wapner R.J., (2005). Invasive prenatal diagnostic techniques, *Sem Peri*, 29, 401-404 117
92. Qpolymorphisms derived from villi, fetal skin, and maternal lymphocytes, *Prenat Diag* 7, 315-322

93. Wisniewska M., Mazurek M., (2002). Trisomy 8 mosaicism syndrome, *J. Appl. Genet.*, 43(1), 115-118
94. Wolstenholme J (1996). Confined placental mosaicism for trisomies 2, 3, 7, 8, 9, 16, and 22: their incidence, likely origins, and mechanisms for cell lineage compartmentalization, *Prenat Diagn*, 16, 511-524
95. Yao-Shan Fan, (2002). *Molecular Cytogenetics, Protocols and Applications*, Humana Press, Totowa, New Jersey
96. Yusuf R.Z., Naeem R., (2004). Cytogenetic abnormalities in products of conception: a relationship revisited, *AJRI*, 52, 88-96.
97. Al Yatama MK, Mustafa AS, Ali S, Abraham S, Khan Z, Khaja N. Detection of Y chromosome-specific DNA in the plasma and urine of pregnant women using nested polymerase chain reaction. *Prenat Diagn*. 2001; 21: 399-402
98. Amicucci P, Gennarelli M, Novelli G, Dallapiccola B. Prenatal diagnosis of myotonic dystrophy using fetal DNA obtained from maternal plasma. *Clin Chem*. 2000; 46: 301-302
99. Ariga H, Ohto H, Busch MP, Imamura S, Watson R, Reed W, et al. Kinetics of fetal cellular and cell-free DNA in the maternal circulation during and after pregnancy: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Transfusion*. 2001; 41: 1524-1530
100. Baviera G, Carbone C, Corrado F, Mastrantonio P. Placental growth hormone in Down's syndrome screening. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004; 16(4): 241-243
101. Benacerraf BR. The role of the second trimester genetic sonogram in screening for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol*. 2005; 29(6): 386-394
102. Benachi A, Yamgnane A, Olivi M, Dumez Y, Gautier E, Costa JM. Impact of Formaldehyde on the in Vitro Proportion of Fetal DNA in Maternal Plasma and Serum. *Clin Chem*. 2005; 51: 242-244
103. Botezatu I, Serdyuk O, Potapova G, Shelepov V, Alechina R, Molyaka Y et al. Genetic analysis of DNA excreted in urine: a new approach for detecting specific genomic DNA sequences from cells dying in an organism. *Clin Chem*. 2000; 46: 1078-10784
104. Chan KC, Zhang J, Hui AB, Wong N, Lau TK, Leung TN et al. Size distributions of maternal and fetal DNA in maternal plasma. *Clin Chem*. 2004; 50: 88-92

105. Chen CP, Chern SR, Wang W. Fetal DNA analyzed in plasma from a mother's three consecutive pregnancies to detect paternally inherited aneuploidy. *Clin Chem.* 2001; 47: 937-939
106. Chinnapapagari SKR, Holzgreve W, Lapaire O, Zimmerman B, Hahn S. Treatment of maternal blood samples with formaldehyde does not alter the proportion of circulatory fetal nucleic acids (DNA and mRNA) in maternal plasma. *Clin Chem.* 2004; 51: 652- 655
107. Cirigliano V, Voglino G, Canadas MP, Marongiu A, Ejarque M, Ordonez E, Plaja A, Massobrio M, Todros T, Fuster C, Campogrande M, Egozcue J, Adinolfi M. Rapid prenatal diagnosis of common chromosome aneuploidies by QF-PCR. Assessment on 18 000 consecutive clinical samples. *Mol Hum Reprod.* 2004; 10: 839-846 180
108. Cuckle H. Integrating antenatal Down's syndrome screening. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2001; 13: 175-181
109. ESHRE PGD Consortium Steering Committee: ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis Consortium: data collection III (May 2001). *Hum Reprod.* 2002; 17: 233– 246
110. Falcon O, Auer M, Gerovassili A, Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by fetal tricuspid regurgitation, nuchal translucency and maternal serum free betahCG and PAPP-A at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27(2): 151-155
111. Farina A, Sekizawa A, Iwasaki M, Matsuoka R, Ichizuka K, Okai T. Total cell-free DNA (beta-globin gene) distribution in maternal plasma at the second trimester: a new prospective for preeclampsia screening. *Prenat Diagn.* 2004; 24: 722-726
112. Finning K, Martin P, Daniels G. A clinical service in the UK to predict fetal Rh (Rhesus) D blood group using free fetal DNA in maternal plasma. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1022: 119-123
113. Fucharoen G, Tungwiwat W, Ratanasiri T, Sanchaisuriya K, Fucharoen S. Prenatal detection of fetal hemoglobin E gene from maternal plasma. *Prenat Diagn.* 2003; 23: 393-396
114. Gerdes T, Kirchhoff M, Lind AM, Larsen GV, Schwartz M, Lundsteen C. Computerassisted prenatal aneuploidy screening for chromosome 13, 18, 21, X

- and Y based on multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). *Eur J Hum Genet.* 2005; 13: 171-175
115. Gonzalez-Gonzalez MC, Garcia-Hoyos M, Trujillo MJ, Rodriguez de Alba M, LordaSanchez I, Diaz-Recasens J, Gallardo E, et al. Prenatal detection of a cystic fibrosis mutation in fetal DNA from maternal plasma. *Prenat Diagn.* 2002; 22: 946–948
  116. Gross SJ, Ferreira JC, Morrow B, Dar P, Funke B, Khabele D, Merkatz I. Gene expression profile of trisomy 21 placentas: a potential approach for designing noninvasive techniques of prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187: 457- 462
  117. Guibert J, Benachi A, Grebille AG, Ernault P, Zorn JR, Costa JM. Kinetics of SRY gene appearance in maternal serum: detection by real time PCR in early pregnancy after assisted reproductive technique. *Hum Reprod.* 2003; 18: 1733-1736
  118. Holzgeve W, Hahn S. Prenatal diagnosis using fetal cells and free fetal DNA in maternal blood. *Clinics in Perinatology.* 2001; 28 (2): 353-365
  119. Holzgreve W, Zhong XY, Burk MR, Hahn S. Enrichment of fetal cells and free fetal DNA from maternal blood: An insight into the Basel experience. *Early pregnancy.* 2001; 5: 1537-1583
  120. Honda H, Miهارu N, Ohashi Y, Samura O, Kinutani M, Hara T, Ohama K. Fetal gender determination in early pregnancy through qualitative and quantitative analysis of fetal DNA in maternal serum. *Hum Genet.* 2002; 110: 75-79
  121. Hu Y, Zheng M, Xu Z, Wang X, Cui H. Quantitative real-time PCR technique for rapid prenatal diagnosis of Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2004; 24[119]: 704-707
  122. Ioulianos A, Wells D, Harper JC, Delhanty JD: A successful strategy for preimplantation diagnosis of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency. *Prenat Diagn.* 2000; 20: 593–598
  123. Koreth J, O'Leary JJ, McGee J. Microsatellites and PCR genomic analysis. *J Pathol* 1996; 178: 239-248
  124. Krabchi K, Gross-Louis F, Yan J, Bronsard M, Masse J, Forest J-C, et al. 2001. Quantification of all fetal nucleated cells in maternal blood between the



- 18th and 22nd weeks of pregnancy using molecular cytogenetic techniques. *Clin Genet.* 60: 145-150
125. Lam Y, Lee CP, Sin SY, Tang R, Wong HS, Wong SF et al. Comparison and integration of first trimester fetal nuchal translucency and second trimester maternal serum screening for fetal Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2002; 22: 730-735
  126. Lamvu G, Kuller JA. Prenatal diagnosis using fetal cells from the maternal circulation. *Obstetr gynecolog survey.* 1997; 52: (7): 433-7
  127. Larose C, Massoc P, Hillion Y, Bernard JP, Ville Y. 2003. Comparison of fetal nasal bone assessment by ultrasound at 11–14 weeks and by postmortem X-ray in trisomy 21: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22: 27–30
  128. Lee J, Stanley JR, Vaz SA, Mulvihill JJ, Wilson P, Hopcus-Niccum D, and Li S. Clinical report: Down syndrome with pure partial trisomy 21q22 due to a paternal insertion (4;21) uncovered by uncultured amniotic fluid interphase FISH. *American Journal of Medical Genetics.* 2005; 132: 206–208
  129. Leung TN, Zhang J, Lau TK, Hjelm NM, Lo YM. Maternal plasma fetal DNA as a marker for preterm labour. *Lancet.* 1998; 352: 1904.1905
  130. Leung WC, Lam YH, Wong Y, Lau ET, Tang MHY. 2002.
  131. The effect of fast reporting by amnio-PCR on anxiety levels in women with positive biochemical screening for Down syndrome—a randomized controlled trial. *Prenat Diagn.* 2002; 22: 256–259
  132. Li Y, Hahn D, Wenzel F, Holzgreve W, Hahn S. Detection of SNPs in the plasma of pregnant women and in the urine of kidney transplant recipients by mass spectrometry. *Ann NY Acad Sci.* 200 ; 1075 : 144-147
  133. Li Y, Zhong XY, Kang A, Troger C, Holzgreve W Hahn S. Inability to detect cell free fetal DNA in the urine of normal pregnant women nor in those affected by preeclampsia associated HELLP syndrome. *The Journal of the Soc for Gynec Inv.* 2003; 10(8): 503-508
  134. Li Y, Zimmerman B, Rusterholz C, Kang A, Holzgreve W, Hahn S. Size separation of circulatory DNA in maternal plasma permits ready detection of fetal DNA polymorphisms. *Clin Chem.* 2004; 50: 1002–1011
  135. Lim HJ, Kim YJ, Yang JH, Kim EJ, Choi JS, Jung SH, Ahn HK, Han JY, et al. Amniotic fluid interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) for detection

- of aneuploidy; experiences in 130 prenatal cases. *J Korean Med Sci.* 2001; 17[115]: 589- 592
136. Machatkova M, Brouckova M, Matejckova M, Krebsova A, Sperling K, Vorsanova S, et al. QF-PCR Examination of parental and meiotic origin of trisomy 21 in central and eastern Europe. *J Histochem & Cytochem.* 2005; 53(3): 371-373
  137. Millson A, Spangler FL, Wittwer C, Lyon E. Comparison of Automated Short Tandem Repeat and Manual Variable Number of Tandem Repeat Analysis of Chimerism in Bone Marrow Transplant Patients. *Diagn Mol Pathol.* 2000; 9(2): 91-97
  138. Nasis O, Thompson S, Hong T, Sherwood M, Radcliffe S, Jackson L, Otevre T. Improvement in sensitivity of allele-specific PCR facilitates reliable non-invasive prenatal detection of cystic fibrosis. *Clin Chem.* 2004; 50: 694-701
  - Navidi W, Arnheim N: Using PCR in preimplantation genetic disease diagnosis. *Hum Reprod.* 1991; 6: 836–849
  139. Ng EK, Leung TN, Tsui NB, Lau TK, Panesar NS, Chiu RW, Lo YM. The concentration of circulating corticotropinreleasing hormone mRNA in maternal plasma is increased in preeclampsia. *Clin Chem.* 2003(a); 49: 727–731
  140. Ng EK, Tsui NB, Lam NY, Chiu RW, Yu SC, Wong SC, Lo ES, et al. Presence of filterable and nonfilterable mRNA in the plasma of cancer patients and healthy individuals. *Clin Chem.* 2002; 48: 1212–1217
  141. Ng EK, Tsui NBY, Lau TK, Leung TN, Chiu RWK, Panesar NS, Lit LCW, et al. mRNA of placental origin is readily detectable in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003(b); 100: 4748–4753 189
  142. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ.* 1992; 304: 867–869
  143. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of firsttrimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25(3): 221-226
  144. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191(1): 45-67

145. Nicolini U, Lalatta F, Natacci F, Curcio C, Bui TH. The introduction of QF-PCR in prenatal diagnosis of fetal aneuploidies: time for reconsideration. *Hum Reprod Update*. 2004; 10 (116): 541-8
146. Nyberg DA, Souter VL. Use of genetic sonography for adjusting the risk for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol*. 2003; 27(2): 130-144
147. Ogilvie CM, Donaghue C, Fox SP, Docherty Z, Mann K. Rapid prenatal diagnosis of aneuploidy using quantitative fluorescence-PCR (QF-PCR). *J Histochem Cytochem*. 2005; 53 (113): 285-8
148. Oudejans CB, Go AT, Visser A, Mulders MA, Westerman BA, Blankenstein MA, van Vugt JM. Detection of chromosome 21-encoded mRNA of placental origin in maternal plasma. *Clin Chem*. 2003; 49: 1445–1449
149. Pertl B, Kopp S, Kroisel PM, Tului L, Brambati B, Adinolfi M. Rapid detection of chromosome aneuploidies by quantitative fluorescence PCR: first application on 247 chorionic villus samples. *J Med Genet*. 1999; 36 (114): 300-303
150. Peter M, Tercanli S, Holzgreve W. Developments in laboratory techniques for prenatal diagnosis. *Current opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2002; 14: 161-168
151. Pickering SJ, Muggleton-Harris AL: Reliability and accuracy of polymerase chain reaction amplification of two unique target sequences from biopsies of cleavage-stage and blastocyst-stage human embryos. *Hum Reprod*. 1995; 10: 1021–1029
152. Pinto V, Wankelmuth M, D'Addario V. General aspects on ultrasound screening of congenital anomalies. In: *Textbook of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. Edited by Kurjac A, Chervenak FA. Parthenon Publishing, 2003, pp: 365-371
153. Pont-Kingdon G, Lyon E. Rapid detection of aneuploidy (trisomy 21) by allele quantification combined with melting curves analysis of single-nucleotide polymorphism loci. *Clin Chem*. 2003; 49: 1087
154. Poon LLM, Leung TN, Lau TK, Chow KCK, Lo YMD. Differential DNA methylation between fetus and mother as a strategy for detecting fetal DNA in maternal plasma. *Cin Chem*. 2002; 48: 35-41
155. Poon LLM, Leung TN, Lau TK, et al. Prenatal detection of fetal Down's syndrome from maternal plasma. *Lancet*. 2000; 356: 1819-1820

156. Ray PF, Vekemans M, Munnich A. Single cell multiplex PCR amplification of five dystrophin gene exons combined with gender determination. *Mol Hum Reprod.* 2001; 7: 489-494
157. Renwick P, Ogilvie CM. Preimplantation genetic diagnosis for monogenic diseases: overview and emerging issues. *Expert Rev Mol Diagn.* 2007; 7 (1): 33-43
158. Reynolds R and Varlaro J. Gender determination of forensic samples using PCR amplification of ZFX/ZFY gene sequences. *Journal of Forensic Sciences.* 1996; 41: 279-286
159. Roizen NJ and Patterson D. Down's syndrome. *Lancet.* 2003; 361: 1281-1289
160. Saito H, Sekizawa A, Morimoto T, Suzuki M, Yanaihara T. Prenatal DNA diagnosis of a single-gene disorder from maternal plasma. *Lancet.* 2002; 356: 1170
161. Saknan M, Sherman E, Dorothy LE, Leigh SJ, Fariden BZ. Evaluation of a culture system for enrichment of CD 34+ hematopoietic progenitor cells present in maternal blood. *Fetal diagn and therapy.* 2002; 17 (2): 90-96
162. Sanchezl, Diaz-Recasens J et al. Prenatal detection of a cystic fibrosis mutation in fetal DNA from maternal plasma. *Prenat Diagn* 2002; 22: 946-948
163. Santos FR, Pandya A, Tyler-Smith C. Reliability of DNA-based sex tests. *Nature Genetics.* 1998; 18(2): 103 192
164. Simoni M, Bakker E, Krauzc C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. *Int J Andrology.* 2004; 27: 240-249
165. Slater HR, Bruno DL, Ren H, Pertile M, Schouten JP, Choo KH. Rapid, high throughput prenatal detection of aneuploidy using a novel quantitative method (MLPA). *J Med Genet.* 2003; 40: 907–912
166. Snijders A., M., Fridlyand J., Mans D. A., Segraves R., Jain A. N. Pinkel D., Albertson D. G. Shaping of tumor and drug-resistant genomes by instability and selection. *Oncogene.* 2003; 22: 4370-4379
167. Sorenson GD, Pribish DM, Valone FH, Memoli VA, Bzik DJ, Yao SL. Soluble normal and mutated DNA sequences from single-copy genes in human blood. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 1994; 3(1): 67-71 193

168. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192(4): 1005-21.
169. Thornhill AR and Snow K. Molecular Diagnostics in Preimplantation Genetic Diagnosis. *J Mol Diagn.* 2002. 4(1): 11-29 194
170. Thornhill AR, McGrath JA, Braude P, Eady R, Handyside AH: A comparison of different lysis buffers to assess allele dropout from single cells for preimplantation genetic diagnosis. *Prenat Diagn.* 2001; 21: 490–497
171. Tolmie JJ: Down syndrome and other autosomal trisomies, pp 1129-1183. Emery and Roimons's Principles and Practice of Medical Genetics, 4th ed., 2002, ChurchillLivingstone, London-New York Torricelli F and Pescucci C. Isolation of total cells from the maternal circulation: prospects for the non-invasive prenatal diagnosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2001; 39: 494-500
172. Tsui NB, Ng EK, Lo YMD. Stability of endogenous and added RNA in blood specimens, serum, and plasma. *Clin Chem.* 2002; 48: 1647–1653
173. Verlinsky Y, Rechitsky S, Cieslak J, Ivakhnenko V, Wolf G, Lifchez A, Kaplan B, Moise J, Walle J, White M, Ginsberg N, Strom C, Kuliev A. Preimplantation diagnosis of single gene disorders by two-step oocyte genetic analysis using first and second polar body. *Biochem Mol Med.* 1997; 62: 182-187
174. Voullaire L, Ioannou P, Nouri S, Williamson R. Fetal nucleated red blood cells from CVS washings: an aid to development of first trimester non-invasive prenatal diagnosis. *Prenatal Diagnosis.* 2001; 21: 827-834

<b>ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ</b>
---------------------------

175. [www.scholar.gr](http://www.scholar.gr)
176. [www.pubmed.gr](http://www.pubmed.gr)
177. [www.iatriki-online.gr](http://www.iatriki-online.gr)
178. [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org)
179. [www.uptodate.gr](http://www.uptodate.gr)

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Αίτια	Αποτέλεσμα	Καρύσιτος	Περιγραφή
Τμήμα Εμβρύου	Φυσιολογικό	Ιστός 45, XY	Φυσιολογικός Καρύσιτος Άρρεος.
Νεκρό Κύτταρο 28W, Άρρεν	-	Ιστός -	Δεν Καλλιεργήθηκε λόγω μόλυνσης του
3 Απρόβλες (7-8W)	Παθολογικό	Ιστός 45, XY, der(13,14), (q10, p10)	Matthies Robertson. Αμφόβια μεταξύ πρωτοκυττάρων 13 και 14 στα σημεία 4 και 10 στο χρωμόσωμα 13. Δεν Καλλιεργήθηκε λόγω μόλυνσης του
Σταγεία Απρόβλες	-	Αίμα -	Δεν Καλλιεργήθηκε λόγω μόλυνσης του
Παλινδρομη Έκτρωση 10W	-	Ιστός -	Δεν Καλλιεργήθηκε λόγω μόλυνσης του
Παλινδρομη Έκτρωση 9W	-	Εμβryo -	Δεν Καλλιεργήθηκε λόγω απουσίας με
Εμβryo 17 W, Αυτοματη Ρήξη	-	Τμήμα Δέρματος -	Δεν Καλλιεργήθηκε λόγω μόλυνσης του
Θυλάκιου, Εμβολή	-	Εμβryo -	Δεν Καλλιεργήθηκε λόγω μόλυνσης του
Παλινδρομη Κύηση	-	-	-
Παλινδρομη Κύηση, Όχι Ιστορικά Αποβόλι, Προηγούμενη Έκτρωση	-	Εμβryo -	Δεν Καλλιεργήθηκε λόγω μόλυνσης του
Νόση Τροφίμων 21	-	Εμβryo -	Δεν Καλλιεργήθηκε λόγω μόλυνσης του
Παλινδρομη Έκτρωση 8W	-	Εμβryo -	Δεν Καλλιεργήθηκε λόγω μόλυνσης του
Παλινδρομη Κύηση 7 W	Φυσιολογικό	Εμβryo 45, XY	Φυσιολογικός Καρύσιτος Θήλεος.
Παλινδρομη Κύηση 7W	-	Εμβryo -	Δεν Καλλιεργήθηκε λόγω μόλυνσης του
Παλινδρομη Κύηση	-	Ιστός -	Δεν Καλλιεργήθηκε λόγω μόλυνσης του

Πίνακας 1: Έμβρυα

Πίνακας 2: Νεογνά







Ίτασμος, Αυστηκεφαλία	Φυσιολογικό	AIMA 46,XY	Φυσιολογ
Σύνδρομο Down, Αυχενική Διαφάνεια	Παθολογικό	AIMA 47,XX +21	Σύνδρομο γρυμμάσι
	Φυσιολογικό	AIMA 46,XX	Φυσιολογ
Συμς Βραχύς Τραχήλος, Αυχενική Πτυχή	Φυσιολογικό	AIMA 46,XX	Φυσιολογ
Συ Βαθύς Μικρές Βλεφαρικές Συσμίς	Φυσιολογικό	AIMA 46,XY	Φυσιολογ
ιστία	Φυσιολογικό	AIMA 46,XX	Φυσιολογ
α Χαρακτηριστικά, Υπετονία, Πρόσωπο	Φυσιολογικό	AIMA 46,XY	Φυσιολογ
Ίδρωμα Prader-Willi	Φυσιολογικό	AIMA 46,XY	Φυσιολογ
ία 2ου, 3ου Δακτύλου Άκρου Ποδίου	Φυσιολογικό	AIMA 46,XY	Φυσιολογ
ήρη Χειρωνακτική Γραμμή	Φυσιολογικό	AIMA 46,XY	Φυσιολογ
α Χαρακτηριστικά, Καταστική Τομή Λόγω	Φυσιολογικό	AIMA 46,XY	Φυσιολογ
αδας Μήτρας	Παθολογικό	AIMA 47,XXY	Σύνδρομο γρυμμάσι
Βροπεία, Κυφοσκώλιση Αυχενικής	Φυσιολογικό	AIMA 46,XY	Φυσιολογ
στονία	Φυσιολογικό	AIMA 46,XY	Φυσιολογ
ισγνύ (2000 gr), Χαμηλή Πρόσφυση Σπιν,	Φυσιολογικό	AIMA 46,XY	Φυσιολογ
νία	Φυσιολογικό	AIMA 46,XY	Φυσιολογ
Ίδρωμα SEN, Αχονδροπλασία, Θυρακική	.	.	Απεβίωσε
Ίδρωμα Down	Παθολογικό	AIMA 47,XY +21	Σύνδρομο γρυμμάσι
ίστυση	Φυσιολογικό	AIMA 46,XY	Φυσιολογ

Μονογονοριστή με σύνδρομο γήισης με διαφορετικό φύλο	Παθολογικό	AIMA 46,XX /46,XY	Χίμαρ Φυλά Χαρακτηριστικά, Βαθύ Ριζόνο, προήλη	Φυσιολογικό	AIMA 46,XY	Φυσιολογ
Μονογονοριστή με σύνδρομο γήισης με διαφορετικό φύλο	Παθολογικό	AIMA 46,XX /46,XY	Χίμαρ	Φυσιολογικό	AIMA 46,XX	Φυσιολογ
τείο, Χαμηλή Πρόσφυση Στυών, Βραχύς Ιώσης, Εξοδακτυλία	Παθολογικό	AIMA 46,XX [19] /46, XX, fra [16] (q22) [14]	Χίμαρ 16 (FR)	Φυσιολογικό		Φυσιολογ
ροχή	Παθολογικό	AIMA 46, XY ish del [15] (q11.2) (SNRPB)	Άρρεν/ Χίμαρ	Φυσιολογικό	AIMA 46,XY	Φυσιολογ
αλίες	Φυσιολογικό	AIMA 46,XY	Φυσιολογικό	Παθολογικό	AIMA 47,XXX	Τρισωμία επινέφρ
ιδύμα Διαφορετικού Φύλου	Παθολογικό	AIMA mos 46,XX [18] /46, XY [12]	Χίμαρ	Φυσιολογικό	AIMA 46,XX	Φυσιολογ
ιδύμα Διαφορετικού Φύλου	Παθολογικό	AIMA mos 46, XX [24] /46, XY [6]	Χίμαρ, σύνδρομο DiGeorge, προήλη	Φυσιολογικό	AIMA 46,XX	Φυσιολογ
ot Έλεγχος για σύνδρομο DiGeorge	Φυσιολογικό	AIMA 46,XX	Χίμαρ	Φυσιολογικό	AIMA 46,XY	Φυσιολογ
μο Down	Παθολογικό	AIMA 47,XY +21	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	AIMA 46,XX	Φυσιολογ
πρακτιστικά	Φυσιολογικό	AIMA 46,XX	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	AIMA 46,XX	Φυσιολογ
ος για σύνδρομο Prader-Willi	Φυσιολογικό	AIMA 46,XX	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	AIMA 46,XX	Φυσιολογ
δρνο DiGeorge	Φυσιολογικό	AIMA 46,XY	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	AIMA 46,XX	Φυσιολογ
ης Αρτηρίας, Δυσμορφικά 1 Προσώπου και Μυών	Φυσιολογικό	AIMA 46,XX	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	AIMA 46,XY	Φυσιολογ
	Φυσιολογικό	AIMA 46,XX [20]	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	AIMA -	-
	Φυσιολογικό		Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	AIMA -	-

[illegible]



Π/Δ	Έλεγχος για σύνδρομο Evans, Επιμέλεια Θορυβώδης	Φυσιολογικό	Μυελός 46,XY	Φυσιολογικό
Π/Δ	Υπογονιμία Κορμού, Ιδιαίτη Προσωπεία	Φυσιολογικό	ΑΙΜΑ 46,XX	Φυσιολογικό
Π/Δ	Κατά Αναστομία Έλεγχος για σύνδρομο Turner	Φυσιολογικό	ΑΙΜΑ 46,XY	Φυσιολογικό
ΕΙ Π/Δ	Έλεγχος Ανάπτυξης	Παθολογικό	ΑΙΜΑ 47,XXX	Τριπλωμικό γυναικείο
Π/Δ	Ιστορικό Σπασμών, Στασιμότητα Βάρους,	Φυσιολογικό	ΑΙΜΑ 46,XX	Φυσιολογικό
Π/Δ	Λευκοκυττάρωση	Φυσιολογικό	ΑΙΜΑ 46,XY	Φυσιολογικό
Π/Δ	Μεγαλοκεφαλία	Φυσιολογικό		
Π/Δ	Υπολειπόμενη Σωματική Ανάπτυξη, Υπογονιμία	Φυσιολογικό	ΑΙΜΑ 46,XX	Φυσιολογικό
ΕΙ Π/Δ	Καθυστέρηση Ανάπτυξης	Φυσιολογικό	ΑΙΜΑ 46,XX	Φυσιολογικό
Π/Δ	Στοιχεία Αυτισμού	Φυσιολογικό	ΑΙΜΑ 46,XX	Φυσιολογικό
Π/Δ	Νοητική Στένωση	Φυσιολογικό	ΑΙΜΑ 46,XX	Φυσιολογικό
Π/Δ	Βαρύς Αυτισμός	Φυσιολογικό	ΑΙΜΑ 46,XY	Φυσιολογικό
Π/Δ	Επιστάδιο Σπασμών, Προσθήκη βλέμματος με σύσπαση μαστήρων μετά από κίνηση στο κεφάλι	Φυσιολογικό	ΑΙΜΑ 46,XY	Φυσιολογικό
ΕΙ Π/Δ	Κόπο Ανάστημα	Φυσιολογικό	ΑΙΜΑ 46,XX	Φυσιολογικό
Π/Δ	Διαταραχές Συμπεριφοράς	.	.	.
ΕΙ Π/Δ	Ιστορικό ΟΜΥ Μητέρας με Turner	Φυσιολογικό	ΑΙΜΑ 46,XY	Φυσιολογικό
ΕΙ Π/Δ	Ιστορικό ΟΜΥ Μητέρας με Turner	Φυσιολογικό	ΑΙΜΑ 46,XY	Φυσιολογικό
Π/Δ	Διαταραχές Λόγου-Κίνησης	Φυσιολογικό	ΑΙΜΑ 46,XX	Φυσιολογικό

7,5 Ετών	Π/Δ	Ήπια Νοσητική Στέρεση Ιδίων Προσωπείων, Κοντό Ανάστημα, Ασάφεια Θηλών	Παθολογικό	ΑΙΜΑ 45X/46X/47X (93% 7%)	Σύνδρομο Turner με μονοσωμία στο 93% αριθμό γραμμωμάτων γραμμάρισμα.
2,5 Ετών	Π/Δ	Μικροκεφαλία	Φυσιολογικό	ΑΙΜΑ 46,XX	Φυσιολογικός Καρυ
4,5 Ετών	Ε.Π/Δ	Καθυστερήσει Λόγου	Φυσιολογικό	ΑΙΜΑ 46,XY	Φυσιολογικός Καρυ
	Π/Δ	Δυσμορφικά Χαρακτηριστικά Ψυχροσυναισθηματική Ανικμότητα, Διαταραχές Λόγου, Δυσφασία Διαταραχές Γνωστικών Ικανοτήτων και Λεπτής Κινητικότητας, Ιδίων Προσωπείων, Αδρά Χαρακτηριστικά Προώπου, Δασυεργαλμός	Φυσιολογικό	ΑΙΜΑ 46,XY	Φυσιολογικός Καρυ
10 Ετών	Π/Δ	Κοντό Ανάστημα	Παθολογικό	ΑΙΜΑ 46,XY 9qfr+	Φυσιολογικός Καρυ Θηλυ Πολυμορφική ετεροζυγωτική γραμμάρισμα 9.
	Π/Δ	Αναπτυξιακή Καθυστερήσει	Φυσιολογικό	ΑΙΜΑ 46,XY	Φυσιολογικός Καρυ
5 Ετών	Π/Δ	-	Παθολογικό	ΑΙΜΑ 45,X/46,XX (87,5% /12,5%)	Σύνδρομο Turner με μονοσωμία στο 87,5% γραμμωμάτων στο
	Π/Δ	Λευκοπενία	Φυσιολογικό	ΑΙΜΑ 46,XY	Φυσιολογικός Καρυ
	Π/Δ	-	Φυσιολογικό	ΑΙΜΑ 46,XX	Φυσιολογικός Καρυ
4 ετών	Π/Δ	Σπαστική Τετραπληγία Εντατικού Τύπου	Φυσιολογικό	ΑΙΜΑ 46,XX	Φυσιολογικός Καρυ
5 1/2 Ετών	Π/Δ	Αυτισμός	Φυσιολογικό	ΑΙΜΑ 46,XY	Φυσιολογικός Καρυ
3 Ετών	Ε.Π/Δ	Κοντό Ανάστημα	Φυσιολογικό	ΑΙΜΑ 46,XX	Φυσιολογικός Καρυ





			Π/Δ	Ιστορικό με Επεισόδια Σπασμών, Υποτονία, MRI Διάταση Κούλιας	Φυσιολογικό	AINMA 46,XY	Φυσιολογικός Καρτύσιμος Άρ
			Ε.Ι.Π/Δ	Επεισόδια Απώλειας Συνείδησης	Παθολογικό	AINMA 46,XY 9qh*	Άρρεν Πολυμορφικό Ένσημα, επεργασμένη στο γράμμο
			Π/Δ	Σπασμώδη Ανάπτυξης, Έλεγχος για σύνδρομο Turner	Φυσιολογικό	AINMA 46,XX	Φυσιολογικός Καρτύσιμος Θρ
			Π/Δ	Μαθησιακές Δυσκολίες	-	-	-
			Π/Δ	Καθυστερημένη Ανάπτυξης	Φυσιολογικό	AINMA 46,XX	Φυσιολογικός Καρτύσιμος Θρ
			Π/Δ	Σπασμώδη Ανάπτυξης	Φυσιολογικό	AINMA 46,XY	Φυσιολογικός Καρτύσιμος Άρ
			Π/Δ	Υποθυρεοειδισμός, Μυϊκόλυμα	Φυσιολογικό	AINMA 46,XX	Φυσιολογικός Καρτύσιμος Θρ
			Π/Δ	Άδρα χαρακτηριστικά προσώπου, Μαθησιακές δυσκολίες, Ιστορικό απώλειαν σπασμών	Φυσιολογικό	AINMA 46,XY	Φυσιολογικός Καρτύσιμος Άρ
			Ε.Ι.Π/Δ	Αναμια, Ήπρος, Ισχυρό Προσωπείο	Φυσιολογικό	AINMA 46,XY	Φυσιολογικός Καρτύσιμος Άρ
			Ε.Ι.Π/Δ	Κολόβωμα Ίριδας	Φυσιολογικό	AINMA 46,XX	Φυσιολογικός Καρτύσιμος Θρ
				Ευλύγεια status, Σπασμοί status,			
			Ε.Ι.Π/Δ	Μεγαλοκεφαλία	Φυσιολογικό	AINMA 46,XY	Φυσιολογικός Καρτύσιμος Άρ
			Π/Δ	Λευκοεγκεφαλοπάθεια	Φυσιολογικό	AINMA 46,XY	Φυσιολογικός Καρτύσιμος Άρ
			Π/Δ	Γαμψόδακτυλία	Φυσιολογικό	AINMA 46,XY	Φυσιολογικός Καρτύσιμος Άρ
			Ε.Ι.Π/Δ	Πιθανό σύνδρομο Turner	Παθολογικό	AINMA 46, X, kx (q10) ισογραφισμός Xq	Θήλυ, με ισογραφισμό στο του γράμμο Xq
			Π/Δ	Νοσηρή Στέρωση, Διαταραχές Συμπεριφοράς	Φυσιολογικό	AINMA 46,XX	Φυσιολογικός Καρτύσιμος Θρ
			Π/Δ	Πιθανό σύνδρομο Turner	Φυσιολογικό	AINMA 46,XX	Φυσιολογικός Καρτύσιμος Θρ



	Π/Δ	Διαταραχές βάδισης, Υπερτονία υποκνημικών αρθρώσεων	Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Φυσιολογ
	Π/Δ	Υποσταθία	Φυσιολογικό	AIMA 46 XY	Φυσιολογ
	Π/Δ	Συγγενής Στραβισμός, Μεγалоκεφαλία	Φυσιολογικό	AIMA 46 XY	Φυσιολογ
		Μεγалоκεφαλία, Υπερτονία, Μονήρης χειρωνακτικές γραμμές άμφω, Βάδιση σε ευρεία βάση			
	Π/Δ		Φυσιολογικό	AIMA 46 XY	Φυσιολογ
	ΕΞ Αοθ	-	Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Φυσιολογ
11 Ετών	Ε/Π/Δ	Χαμηλό Ανάστημα	Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Φυσιολογ
		Πιθανό σύνδρομο Down, Αδυναμία Στήριξης Κεφαλής, Αδρά Χαρακτηριστικά Προώπου, Κύρωση Ράχης, Χαμηλή Πρόσφυση Ώτων			
	Π/Δ	Κοντό ανάστημα, Ασάφεια Θηλών άμφω,	Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Φυσιολογ
	Π/Δ	Μικροκεφαλία, Ήπιος υπογοναδιασμός	Φυσιολογικό	AIMA 46 XY	Φυσιολογ
		Μαθησιακές δυσκολίες, Πυρετικοί σπασμοί, Διαταραχή συγκέντρωσης μνήμης, γραφής, ανάνηψης, Υπόχρωες κηλίδες δέρματος			
	Π/Δ		Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Φυσιολογ
	Π/Δ	Έλεγχος για σύνδρομο Angelman	-	AIMA -	-
	Π/Δ	Μικροκεφαλία, Σπαστική άπληγία, Επιδεκτικότητα	Φυσιολογικό	AIMA 46 XY	Φυσιολογ
		Διαταραχή Συμπεριφοράς, Επισοδόιο Απώλειας Συνείδησης, Υποτονία Κορμού, Υπερτονία Άκρων			
	Π/Δ		Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Φυσιολογ
	Π/Δ	Κυστική έδραναία τραχήλου	Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Φυσιολογ
	Π/Δ	Υποτονία	Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Φυσιολογ

			Π/Δ	Διάγνωση Αναπτυξιακή Διαταραχή, Αυτισμός, Μαθησιακές δυσκολίες, Νοητική Αναπηρία	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
			Π/Δ	Χαμηλό Ανάστημα, Έλεγχος για σύνδρομο Turner	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
			Ε.Π.Π/Δ	Στασιμότητα Ανάπτυξης	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
			Ε.Π.Π/Δ	Καθυστέρηση Ανάπτυξης	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
				Επαγγελματική Εξουσιοδότηση Αρσενίου Οφθαλμοί, Νηστανόματιδες Κινήσεις Οφθαλμών	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
	3 Μηνών			Υπολειπόμενη Σωματική Ανάπτυξη	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
			Ε.Π.Π/Δ	Πιθανό σύνδρομο Turner	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
	ελεύθερο χρόνο		Ε.Π.Π/Δ	Στασιμότητα Ανάπτυξης	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
			Π/Δ	Στασιμότητα, Ήπια νοητική στένωση	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
	8 Ετών		Π/Δ	Ελλειμματική προσοχή, Αργή εκτέλεση οδηγιών και γραφής, Διαταραχές λόγου	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
			Π/Δ	Κοινό Ανάστημα	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
	μείωση		Ε.Π.Π/Δ	Χαμηλό Ανάστημα	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
	ρή		Ε.Π.Π/Δ	-	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
			Π/Δ	Αυτισμός, Διαταραχή Συμπεριφοράς, Ιδιών Προσωπεία	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
	7 Ετών		Ε.Π.Π/Δ	Χαμηλό βάρος και ύψος	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
			Ε.Π.Π/Δ	Υποθυρεοειδισμός	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
			Ε.Π.Π/Δ	Χαμηλό Ανάστημα	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
			Ε.Π.Π/Δ	Κοινό Ανάστημα	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
			Ε.Π.Π/Δ	Κοινό Ανάστημα	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
			Π/Δ	Έλεγχος για σύνδρομο Turner	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
			Π/Δ	Υποτονία, Στασιμότητα	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
			Ε.Π.Π/Δ	Καθυστέρηση Ανάπτυξης	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
			Π/Δ	Ιδιών Προσωπεία	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
			Π/Δ	Ιστορικό Επιδεικνυμένης Κώφωσης	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
			Π/Δ	Ιδιών Προσωπεία, Μαθησιακές Δυσκολίες	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο
			Π/Δ	Μαθησιακές Δυσκολίες, Καθυστέρηση Λόγου	Φυσιοθεραπεία	ΑΙΜΑ 46 ΧΥ	Φυσιοθεραπευτικό Κέντρο

			Υπστάνια, Μικροεμφυλίου, Μικροεμφυλίου, Διάταξη Ραβδίου	Π/Δ	Ταξινόμηση	ΑΜΑ 45, ΧΥ 19 [5] [12, 24]	Αδυναμία βάδισης και Υποτροφής Λόγω, Τραυματισμού	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ
			Μετακίνητος Πλευρικός Διάφραγματος, 1011.2	Π/Δ	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ
			Αυτοκίνητος Διακίνητος Νευρομυϊκόσυνου	Π/Δ	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ
			Συνδρόμο	ΕΕ, Α-Β	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ
			Κοινή Ανάπτυξη	Π/Δ	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ
			Διακίνητος Λόγος, Απώτερος Τύπος Κινητική Διακίνητος Συμμετοχικός	Π/Δ	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ
			Πρώτος Ενδοφύσος Down	ΕΕ, Α-Β	Ταξινόμηση	ΑΜΑ 47, ΧΥ +21	Ενδοφύσος Down	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ
			Χαμηλό Ανάπτυξη	ΕΕ, Α-Β	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ
			Διάταξη Αναπτυξιακή Διαταραχή	Π/Δ	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ
			Σταθμικό status	Π/Δ	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ [20]	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ
			Χαμηλό Ανάπτυξη	ΕΕ, Α-Β	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ [30]	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ
			Επίπεδο Σταθμικό, Διακίνητος Κινητικός, Παρεκκίνητος Αναμμία, Συμμετοχικός	Π/Δ	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ
5 Ετών			Χαμηλό Ανάπτυξη	Π/Δ	Ταξινόμηση	ΑΜΑ 46, ΧΥ 19 [5] [12, 24]	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ
			Υπερλόγος Ανάπτυξη	ΕΕ, Α-Β	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	ΑΜΑ 46, ΧΥ

ΕΞ ΑΘ	Κοντό Ανάστημα	Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Π/Δ	Ιδίων Προσωπεύ	Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Φυσι
Π/Δ	Αδρά Χαρακτηριστικά Προσωπου, Μονογλοειδές Προσωπεύ, Μικρή Περιμέτρος Κεφαλής	Φυσιολογικό	AIMA 46 XY	Π/Δ	Σφηνιστές παραμορφώσεις των σπονδύλων, Άλγος κατώτερων πλευρών	Φυσιολογικό	AIMA 46 XY	Φυσι
Π/Δ	-	Φυσιολογικό	AIMA 46 XY	Π/Δ	Αυτιστικού Τύπου Διαταραχή	Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Φυσι
ΕΞ ΑΘ	-	Φυσιολογικό	AIMA 46 XY	ΕΞ ΑΘ	Χαμηλό Ανάστημα	Παθολογικό	AIMA 46 X, del (x) (p11.2)	Φυσι
Γ/Ν	Πέθανη Τρωμά 21	Παθολογικό	AIMA 47 XY +21	Π/Δ	Ψυχριντική Καθυστέρηση, Βλεφαρόπτωση	Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Φυσι
Π/Δ	Υποτονία	Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Π/Δ	Καθυστέρηση Ομιλίας	Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Φυσι
Π/Δ	Αυτισμός	Φυσιολογικό	AIMA 46 XY	Π/Δ	Υποτονία	Φυσιολογικό	AIMA 46 XY	Φυσι
ΕΞ ΑΘ	Χαμηλό Ανάστημα	Φυσιολογικό	AIMA 46 XY	ΕΞ ΑΘ	Χαμηλό Ανάστημα	Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Φυσι
ΕΞ ΑΘ	Χαμηλό Ανάστημα	Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	ΕΞ ΑΘ	Διαταραχές Κινητικής Ηεπουρίας	Φυσιολογικό	AIMA 46 XY	Φυσι
ΕΞ ΑΘ	Χαμηλό Ανάστημα	Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Π/Δ	Αυτισμός	Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Φυσι
ΕΞ ΑΘ	Αδερφή με σύνδρομο Turner	Φυσιολογικό	AIMA 46 XY	Π/Δ	Ιστορικό Αυτοκτονίας Ηπατίτιδας Τύπου 2 Υπό Αλκοή, Νοσηλεύεται για Διερρήνηση	Φυσιολογικό		
ΕΞ ΑΘ	Αδερφή με σύνδρομο Turner	Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Π/Δ	Νευροενδοκρινικής Βαρηκότα Σφραγού Βαθμού, Γονείς 4α Αδερφία μεταξύ τους	Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Φυσι
Π/Δ	Υπερτελωνισμός, Σκολίωση, Χαμηλή Πρόσφυση Αυτιών, Ιδίων Προσωπεύ, Ήλια Ανταρξία Αρτηνής Εσολκής Σπέρου	Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Π/Δ	Αυτισμός	Φυσιολογικό	AIMA 46 XY	Φυσι
ΕΞ ΑΘ	Χαμηλό Ανάστημα	Φυσιολογικό	AIMA 46 XY	Π/Δ	Χαμηλό Ανάστημα, Πέθανό σύνδρομο Turner	Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Φυσι
ΕΞ ΑΘ	Στασιμότητα Ανάπτυξης	Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Π/Δ	Από 4ων επών παραποδοθείται για Ψυχρή υγεία, Διαταραχή Συμπεριφοράς, Επιθετικός Διαστολία εντός στο σπείριο Διαταραχή	Φυσιολογικό	AIMA 46 XY	Φυσι
ΕΞ ΑΘ	Κοντό Ανάστημα, Πέθανό σύνδρομο Turner	Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Π/Δ	Προσάρτης	Φυσιολογικό	AIMA 46 XY	Φυσι
ΕΞ ΑΘ	Κοντό Ανάστημα	Φυσιολογικό	AIMA 46 XY	Π/Δ	Υποτονία, Μικροκεφάλια	Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Φυσι
Π/Δ	Αυτιστική Συμπεριφορά	Φυσιολογικό	AIMA 46 XY	ΕΞ ΑΘ	Κετορικόμεγαλία	Φυσιολογικό	AIMA 46 XX	Φυσι

Υποεπίθ. Φορά Οφθαλμού,			ΑΙΜΑ 47 ΧΥ
Γλυκόζη, Μονήρη Χειρομαντική Γραμμή	Παθολογικό		ΑΙΜΑ 46 ΧΥ
αί.	Φυσιολογικό		ΑΙΜΑ 46 ΧΥ
α Νυκτική καθυστέρηση	Φυσιολογικό		ΑΙΜΑ 46 ΧΥ
τέρση Ανάπτυξης	Φυσιολογικό		ΑΙΜΑ 46 ΧΥ
δ Ανάστημα	Φυσιολογικό		ΑΙΜΑ 46 ΧΥ
Προσωπείο, Καθυστέρηση / Λόγου	Φυσιολογικό		ΑΙΜΑ 46 ΧΥ
ς	Φυσιολογικό		ΑΙΜΑ 46 ΧΥ
Ανάστημα	Φυσιολογικό		ΑΙΜΑ 46 ΧΥ
Ανάστημα	Φυσιολογικό		ΑΙΜΑ 46 ΧΥ
Ανάστημα	Φυσιολογικό		ΑΙΜΑ 46 ΧΥ
τέρση Ήθης	Φυσιολογικό		ΑΙΜΑ 46 ΧΥ
κεφάλια	Φυσιολογικό		ΑΙΜΑ 46 ΧΥ